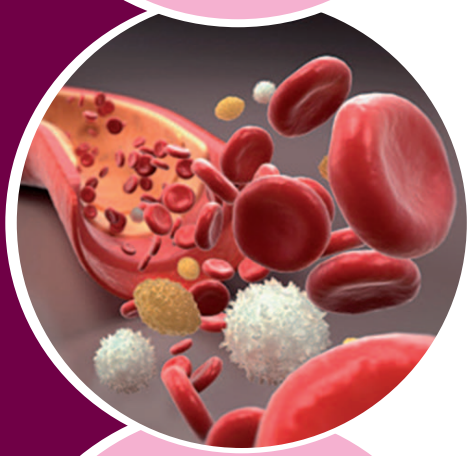
Hypertenze & kardiovaskulární prevence



Česká společnost pro hypertenzi

02
2014
www.hypertension.cz

Pradaxa®
dabigatran-etexilát

Ochránit mozek je nejdůležitější.

Proto je zde PRADAXA®!

PRADAXA® 150 mg 2x denně:

významně účinnější ve snížení rizika ischemické CMP ve srovnání s warfarinem u pacientů s fibrilací síní (FS)[1-4]

Přípravek Pradaxa® 110 mg 2x denně musí užívat pacienti ≥ 80 let nebo současně užívající verapamil a zvážit u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení.

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

Zkrácená informace o přípravku PRADAXA®:

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 110/150mg dabigatranum etexilatum. **Indikace:** *Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory jako je cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA) v anamnéze; věk ≥ 75 let; srdeční selhání (NYHA třída ≥ II); diabetes mellitus; hypertenze (SPAF). *Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence rekurence DVT a PE u dospělých pacientů. **Dávkování a způsob podání:** SPAF: Doporučená denní dávka je 300 mg (1 tob. po 150 mg 2x denně). Léčba musí být dlouhodobá. DVT/PE: Doporučená denní dávka je 300 mg (1 tob. po 150 mg 2x denně) po léčbě parenterálním antikoagulanciem ≥ 5dní. Délka léčby je individuální po posouzení přínosu vs rizika léčby. Tobolku polykat celou, neotvírat, protože tím může být zvýšeno riziko krvácení. Dávka 220 mg (1 tob. po 110 mg 2x denně) - věk 80 let a vyšší, současné užívání verapamilu. Pro následující pacienty by měla být zvolena denní dávka přípravku 300 mg nebo 220 mg dle individuálního posouzení rizika tromboembolie nebo rizika krvácení: věk 75-80 let; stř. těžká porucha funkce ledvin; gastritida, ezofagitida nebo gastroezofageální reflux; ostatní se zvýšeným rizikem krvácení. Funkce ledvin by měla být zhodnocena výpočtem CrCl před zahájením léčby, aby byli vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. CrCl < 30 ml/min). U pacientů léčených přípravkem Pradaxa by měla být funkce ledvin posouzena nejméně 1x ročně nebo častěji podle potřeby. ***Kontraindikace**: Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku přípravku; těžká porucha funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min); klinicky významné aktivní krvácení; organické léze nebo stavy, jestliže jsou považovány za významné rizikové faktory závažného krvácení. Mohou to být nedávné gastrointestinální ulcerace, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo páteře, nedávný chirurgický výkon v oblasti mozku, páteře nebo oka, nedávné intrakraniální krvácení, známá přítomnost nebo podezření na jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneurysmata nebo závažné intraspinální či intracerebrální cévní anomálie; souběžná léčba jinými antikoagulancii např. nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární hepariny, deriváty heparinu, perorální antikoagulancia kromě zvláštních situací, kdy dochází ke změně antikoagulační léčby nebo je nefrakcionovaný heparin podáván v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálních žilních nebo arteriálních katetrů; porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění ovlivňující přežití; souběžná léčba systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itrakonazolem a dronedaronem, *umělá náhrada srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu. **Zvláštní upozornění:** Nedoporučuje se podávat pacientům s dvojnásobným zvýšením hodnot jaterních testů nad horní hranici normy. Dabigatran 150 mg 2x denně byl spojen s vyšším výskytem závažných gastrointestinálních krvácení. Pozorováno u pacientů 75 let a starších. K prevenci možno podat PPI. Opatrně podávat u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. Faktory zvyšující riziko krvácení: věk ≥75 l., CrCl 30-50ml/min., současné podávání inhibitorů glykoproteinu P (např. amiodaronu, chinidinu, verapamilu), hmotnost < 50 kg, ASA, klopidogrel, *tikagrelor, NSAID, SSRI, SNRI, jiné léky ovlivňující hemostázu, poruchy koagulace, trombocytopenie, poruchy funkce trombocytů, nedávná biopsie, závažné zranění, bakteriální endokarditida. Akutní chirurgický a jiný výkon: léčbu dočasně přerušit; pokud je to možné, výkon odložit nejméně o 12 hod. Nedoporučuje se podávat u pacientů podstupujících anestezii s pooperačním ponecháním epidurálně zavedeného katetru. **Interakce:** Nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární heparin a deriváty heparinu, (fondaparinux, desirudin), trombolytika, antagonisté vitamínu K, rivaroxaban nebo jiná perorální antikoagulancia, látky ovlivňující agregaci krevních destiček (GPIIb/IIIa, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dextran a sulfinpyrazon) – žádné nebo omezené zkušenosti a může být zvýšené riziko krvácení. Současné podávání ASA, klopidogrelu, NSAID zvyšuje riziko krvácení. Dabigatran etexilát a dabigatran nejsou metabolizovány v systému cytochromu P450, proto nejsou předpokládány související lékové interakce. Inhibitory glykoproteinu P: amiodaron, verapamil, chinidin, ketokonazol, dronedaron, klarithromycin a tikagrelor – pečlivé sledování, k identifikaci zvýšeného rizika krvácení možno použít aPTT a dTT testy. Vyhnout se současnému podávání se silnými induktory glykoproteinu P (třezalka tečkovaná, karbamazepin, rifampicin). **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášeným je krvácení. Hlášeny jako časté: anémie, bolest břicha, průjem, nauzea (SPAF); epistaxe, dyspepsie, gastrointestinální krvácení, kožní krvácení, urogenitální krvácení (SPAF, DVT/PE); rektální krvácení (DVT/PE). **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí. **Datum poslední revize textu:** 06/2014 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH**,** Ingelheim am Rhein, Německo **Registrační č.:** Pradaxa 110mg EU/1/08/442/005-007; Pradaxa 150mg EU/1/08/442/011. Přípravek schválen i v indikaci Primární prevence žilních tromboembolií u dospělých pacientů po elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu. **Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před podáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.**

Boehringer Ingelheim, spol.s r.o., Na Poříčí 1079/3a, 110 00 Praha 1, www.boehringer-ingelheim.com

Reference: 1. Connolly S et al. NEJM 2009;361:1139-1151, NEJM 2010; 363:1875-1876; **2.** Pradaxa – Souhrn údajů o přípravku; **3.** Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883-891; **4.** Granger CB et al. NEJM 2011; 365(11):981-92

Boehringer Ingelheim

ZPPRA018_072013

Název časopisu: **Hypertenze & kardiovaskulární prevence**

Odborná společnost: Česká společnost pro hypertenzi

Spolupracující společnost: Česká společnost pro aterosklerózu

Pracovní skupina: Preventivní kardiologie ČKS
Srdeční selhání ČKS

Šéfredaktor: prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

Zástupce šéfredaktora: prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

Redakční rada: prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.
MUDr. Jan Piťha, CSc.
prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.
doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Poradní sbor redakční rady: doc. MUDr. Jiří Ceral, CSc.
prof. MUDr. Karel Horký, DrSc.
prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.
prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.
doc. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D.
prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.
prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.
prof. MUDr. Jiří Widimský sr., DrSc.

Vydavatel: TARGET – MD s.r.o.
Sokolovská 899/234
190 00 Praha 9

Grafická úprava: TARGET – MD s.r.o.

Ročník: 3.

Číslo: 2

Rok: 2014

ISSN: 1805–4129

Copyright: TARGET – MD s.r.o.

Žádná část z obsahu tohoto časopisu, reprintu, suplementa nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího šíření v jakékoliv formě či jakýmkoli způsobem. Ať již mechanickým nebo elektronickým bez písemného souhlasu společnosti TARGET – MD s.r.o. Ke zhotovování a zasílání kopií stránek či jednotlivých článků je oprávněn pouze vydavatel. Vydavatel nezodpovídá za obsah inzerce a reklamy.

Editorial

J. Widimský jr. 3

Léčba hypertenze

• Hypertenze a fibrilace síní
J. Widimský jr. 4

• Léčba izolované systolické hypertenze starších osob
J. Widimský sr. 8

• ESH stanovisko: léčba rezistentní HT stimulací baroreceptorů 16

• Komentář k ESH stanovisku
J. Ceral 18

• Diagnostika a léčba poruch dýchání ve spánku ve světle stanoviska ESH a novinek na sjezdu Evropské společnosti pro hypertenzi
T. Kára, M. Souček, J. Vítovec 20

• Aktualizované stanovisko České společnosti pro hypertenzi k provádění renálních denervací u rezistentní hypertenze
J. Filipovský, V. Monhart, J. Widimsky jr. 23

Komentáře ke klinickým studiím

• Studie PARADIGM-HF možná změní léčbu srdečního selhání
J. Špinar, L. Špinarová, J. Vítovec 25

• Projekt Györgyi – neintervenční sledování účinnosti a tolerance léčby hypertenze přípravkem Amesos® prostřednictvím 24 hodinové kontroly krevního tlaku
J. Krupička, M. Souček, J. Franc 27

Česká společnost pro aterosklerózu

• Jak hluboko má LDL cholesterol klesnout?
M. Vrablík 32

• Familiární hypercholesterolémie stále neznámá?
M. Prusíková, L. Schwarzová, M. Vrablík, R. Češka 37

• Pacienti s familiární hypercholesterolémií už mají v ČR svou organizaci
K. Čillíková 42

Lékové profily

• Perindopril arginin/indapamid/amlodipin: Prvá fixní trojkombinace v léčbě hypertenze: základní charakteristika
J. Widimský jr. 43

• Dabigatran etexilát – farmakologický profil
J. Bultas 48

Zprávy a aktuality z České společnosti pro hypertenzi

• Ceny České společnosti pro hypertenzi (ČSH) za nejlepší publikovanou originální práci: za rok 2014
J. Widimský jr. 54

Vážené a milé kolegyně, Vážení a milí kolegové,

Ve druhém letošním čísle časopisu Hypertenze & kardiovaskulární prevence jsme pro Vás připravili některé aktuality z diagnostiky a léčby hypertenze. Týká se to zejména rezistentní hypertenze, o které se v posledních letech mluví stále častěji díky rozvoji nových nefarmakologických metod léčby. Je zajímavé, že před nedávném jakoby rezistence k léčbě prakticky neexistovala a nyní jsme téměř svědky její „pandemie". Svoji roli jistě „hraje" i nejednoznačná definice a kontroverze v diagnostických přístupech.

Přinášíme stanovisko Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) k používání nové nefarmakologické metody léčby rezistentní hypertenze stimulaci baroreceptorů nebo stanovisko ESH k léčbě rezistentní hypertenze u syndromu spánkové apnoe pomocí kontinuálního pozitivního tlaku v horní dýchacích cestách (CPAP). Nejrozšířenější a možná i nejkontroverznější metodou léčby rezistentní hypertenze zůstává denervace renálního sympatiku (renální denervace). Přinášíme stanovisko České společnosti pro hypertenzi k této metodě, které zůstává podobné rezervovanému původnímu názoru publikovanému v roce 2012. Význam renální denervace v kontrole hypertenze u nemocných s těžkou hypertenzí je díky studii SIMPLICITY 3 a některým dalším stále velmi nejasný. Antihypertenzní účinek posuzovaný pomocí 24hod. monitorování TK (AMTK) se diametrálně liší od efektu posuzovaného pomocí klinického TK. Pokud bouřlivý vývoj nových technik nepřinese nějaké zásadní nové informace, význam renální denervace zůstane problematický.

Jsme rádi, že i nadále díky spolupráci s Českou společností pro aterosklerozu (ČSAT) můžeme uvádět některé aktuality jako je léčba familiární hypercholesterolémie či cílové hladiny LDL cholesterolu.

Nadále představujeme lékové profily a přinášíme komentáře ke klinickým studiím. Zdá se, že jednou z nejvýznamnějších studií poslední doby, je recentně prezentovaný projekt PARADIGM-HF na kongresu ESH v Barceloně, který prokázal superioritu látky LCZ 696 (inhibitor neprilyzinu a současně blokátor AT1 receptorů) oproti enalaprilu v léčbě chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí.

Tradičně přinášíme i informace o chystaných akcích v budoucnu.

Jménem celého autorského kolektivu Vám přeji příjemné chvíle strávené nad stránkami našeho časopisu a budeme se těšit na setkání s Vámi na akcích pořádaných nebo spolupořádaných ČSH či ČSAT (těmi hlavními jsou letos nepochybně konference v Mariánských Lázních a ve Špindlerově Mlýně).

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.
šéfredaktor časopisu a místopředseda ČSH

Partneři České společnosti pro hypertenzi

Generální partneři

Abbott A Promise for Life · Boehringer Ingelheim · SERVIER · ZENTIVA SPOLEČNOST SKUPINY SANOFI

Hlavní partneři

AstraZeneca · KRKA · PRO.MED.CS Praha a.s. · TEVA

Partneři

Medtronic · Glenmark · OMRON · Richter Gedeon

Hypertenze a fibrilace síní: častá klinická situace s vysokým kardiovaskulárním rizikem

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.
Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn
Arteriální hypertenze a fibrilace síní jsou dva často se vyskytující patologické stavy s vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem. Hypertenze je nejčastějším KV onemocněním a fibrilace síní nejfrekventnější arytmií s prudce se zvyšující prevalencí u osob nad 60 let. Ačkoliv mechanismus vzniku fibrilace síní je komplexní , je hypertenze považována za jeden z hlavních patogenetických faktorů vzniku této arytmie. Hypertenze je rovněž významným faktorem pro stratifikaci rizika tromboembolických příhod u fibrilace síní. Antihypertenzní léčba snižuje nejen riziko cévních mozkových příhod, ale i fibrilace síní. Neoddělitelnou součástí terapeutického přístupu u fibrilace síní (s nebo i bez hypertenze) je antikoagulační terapie, která významně snižuje riziko embolizačních komplikací. Součástí léčby u fibrilace síní /s nebo bez hypertenze/ je i komplexní přístup k obnově/udržení sinusového rytmu včetně zvážení nefarmakologické léčby.

Klíčová slova: Hypertenze, fibrilace síní, antihypertenzní léčba

Fibrilace síní je nejčastější arytmií, jejíž výskyt prudce stoupá s věkem a pohybuje se dle různých odhadů kolem 1–2 % obecné populace. U populace nad 60 let je prevalence fibrilace síní již nejméně 5 %. Díky prodlužování průměrného věku populace je pravděpodobné postupné narůstání četnosti této arytmie. Výskyt vysokého krevního tlaku u pacientů s fibrilací síní je velmi častý (prevalence 50–90 %) a hypertenze je považována za jeden z nejdůležitějších rizikových faktorů pro vznik této arytmie *(Athanasios a spol. 2012)*.

Hypertenze jako příčina/rizikový faktor fibrilace síní

Vztah mezi hypertenzí a fibrilací síní je komplexní. Hypertenze, hypertrofie LKS a dilatace levé síně jsou nezávislými rizikovými faktory vzniku fibrilace síní. Hlavní rizikové faktory fibrilace síní jsou sumarizovány v *Tabulce 1*.

Ačkoliv mechanismy vzniku fibrilace síní jsou komplexní, je hypertenze považována za jeden z hlavních patogenetických faktorů vzniku této arytmie. Hypertenze je nejvýznamnějším rizikovým faktorem vzniku cévních mozkových příhod (CMP) a v přítomnosti fibrilace síní se toto riziko dále výrazně zvyšuje *(Stergiou a spol. 2012)*. Hypertenze je tak významným faktorem pro stratifikaci rizika tromboembolických příhod u fibrilace síní (zhodnocení rizika CMP viz *Obrázek 1* podle European Heart Rhythm Association 2012). Ischemické cévní mozkové příhody jsou daleko nejčastějšími formami CMP u hypertenze a fibrilace síní, což dále zdůrazňuje význam prevence CMP antikoagulační léčbou .
Rizikovost kombinace fibrilace síní a hypertenze je sumarizována *(Obrázek 1)*.

Fibrilace síní a antihypertenzní léčba

Dosažení normálních hodnot krevního tlaku u hypertoniků s fibrilací síní je velmi důležité s ohledem na vysoké riziko KV příhod, zejména CMP u této populace. Správná kontrola TK je navíc důležitá u nemocných s fibrilací síní i díky časté současné chronické antikoagulační léčbě s ohledem na potenciální snížení rizika intracerebrálního a extracerebrálního krvácení při snížení krevního tlaku.

Antihypertenziva snižují riziko fibrilace síní převážně vlastním snížením krevního tlaku *(Mancia a spol. 2013, Filipovský a spol. 2012)*. Přesto mohou existovat v rámci jednotlivých tříd antihypertenziv i jiné mechanizmy jako je ovlivnění hypertrofie LKS či remodelace levé síně, ovlivnění sympatické nervové aktivity apod. Existuje bohužel velmi málo evidence z prospektivních klinických studií, takže při výběru antihypertenzní léčby jsme odkázáni

Tabulka 1: Nejdůležitější rizikové faktory fibrilace síní
Arteriální hypertenze
Věk
Diabetes mellitus
Obezita
Metabolický syndrom
Alkoholismus
Kouření
Klinické situace: chlopenní vady, srdeční selhání, hypertrofie levé komory srdeční, dilatace levé síně, infarkt myokardu, sy spánkové apnoe, hypertyreoza, primární aldosteronismus

převážně na sekundární analýzy velkých randomizovaných projektů a několik metaanalýz. Nejvíce dat máme u blokátorů systému renin-angiotenzin. *Tabulka 2* uvádí hlavní doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi u hypertoniků s fibrilací síní.

V metaanalýze 11 randomizovaných kontrolovaných klinických studií, kterou provedli Healay se spolupracovníky *(Healay a spol. 2005)* autoři zjistili, že inhibitory systému renin-angiotenzin (RAS) významně snižují relativní riziko (RR) nově vzniklé fibrilace síní o 28 % (15–40 %), ale tento přínos se týkal pouze pacientů se systolickou dysfunkcí nebo hypertrofií levé komory (HLK). V jiné metaanalýze *(Kalus a spol. 2006)* bylo podávání inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo antagonistů angiotensinu II (sartany) spojeno s průměrným 49 % (35–72 %) relativním snížením rizika nově vzniklé fibrilace síní, s 53 % (24–92 %) snížením výskytu selhání elektrické kardioverze fibrilace síní a s 61 % (20–75 %) snížením výskytu recidivy fibrilace síní po elektrické kardioverzi. V další metaanalýze *(Schneider a spol. 2010)* snížila blokáda RAS riziko fibrilace síní o 32 % (0,22–0,43, p < 0,00001), přičemž účinek ACEI a sartanů byl podobný. V primární prevenci byla blokáda RAS nejúčinnější u pacientů s HLK a/nebo srdečním selháním. Ve studiích TRANSCEND, PROFESS, HOPE, CAPRAF, ACTIVE-I a GISSI-AF nebyly však pozorovány žádné významné rozdíly v ovlivnění rizika fibrilace síní mezi podávanými inhibitory systému renin-angiotenzin a placebem.

V sekundární prevenci snížila blokáda RAS šanci recidivy fibrilace síní po kardioverzi o 45 % (0,34–0,89, p < 0,01) a při farmakoterapii o 63 % (0,27–0,49, p < 0,00001) *(Schneider a spol. 2012)*. U nemocných se srdečním selháním snižují výskyt nově vzniklé fibrilace síní kromě blokátorů systému RAS i beta-blokátory a antagonisty mineralokortikoidních receptorů *(Mancia a spol. 2013)*.

Navzdory určitým nejasnostem stran výběru antihypertenzní léčby u hypertoniků s fibrilací síní je zřejmé, že antihypertenzní léčba snižuje nejen riziko cévních mozkových příhod, ale i fibrilace síní. Pokud dojde při fibrilaci síní k cévní mozkové příhodě, je její klinický průběh závažnější. Dochází k těžšímu neurologickému postižení a úmrtnost je dvojnásobná ve srovnání s pacienty bez fibrilace *(Heidbuchel a spol. 2013)*. Častěji také dochází k recidivám cévních mozkových příhod.

Hypertenze a fibrilace síní – maligní kombinace

- Hypertenze je významný rizikový faktor pro vznik CMP bez ohledu na typ srdečního rytmu[1]
- Rizikový faktor pro vznik CMP všech sórovacích systémů ($CHADS_2$, CHA_2DS_2-VASc)

- **Pacient s FS – 5x vyšší rizko CMP** vs pacienti bez FS[1]
- **Pacienti s FS a hypertenzí – 3x vyšší roční výskyt CMP** vs pacienti FS bez přítomnosti hypertenze[2]

1. Wolf PA. et all. Stroke 1991;22:983-9882; 2. Manolis et all. Journal of Hypertension 2012, 30:239-252

Obrázek 1: Riziko kombinace hypertenze a fibrilace síní

Tabulka 2: Léčba hypertenze u fibrilace síní dle ESH *(Mancia a spol. 2013, Stergiou 2012)*

Hlavním cílem u hypertoniků s fibrilací síní je snížení krevního tlaku *per se*.
Blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron snižují riziko nově vzniklé fibrilace síní. Tento účinek byl ale pozorován hlavně u vysoce rizikových pacientů, zejména s dysfunkcí levé komory, hypertrofií levé komory a po infarktu myokardu. Většina pozitivních výsledků pochází z post hoc analýz.
Beta-blokátory a verapamil jsou účinné při kontrole srdeční frekvence a snad i při udržování sinusového rytmu. Není dostatek důkazů ohledně jejich podávání v prevenci nově vzniklé fibrilace síní.
U ostatních tříd antihypertenziv nemáme dostatek údajů.

Antikoagulační léčba

V přítomnosti fibrilace síní dochází ke zvýšené pohotovosti ke tvorbě trombů s následným rizikem embolizace do mozkového řečiště, méně často do jiných povodí. Nejúčinněji chrání pacienty s fibrilací síní před mozkovými příhodami dlouhodobé podávání antikoagulační léčby, která významně snižuje výskyt cévních mozkových příhod i systémových embolizací u fibrilace síní *(Athanasios a spol. 2012)*. Důvody podávání antikoagulační léčby u fibrilace síní jsou sumarizovny *(Obrázek 2)*.

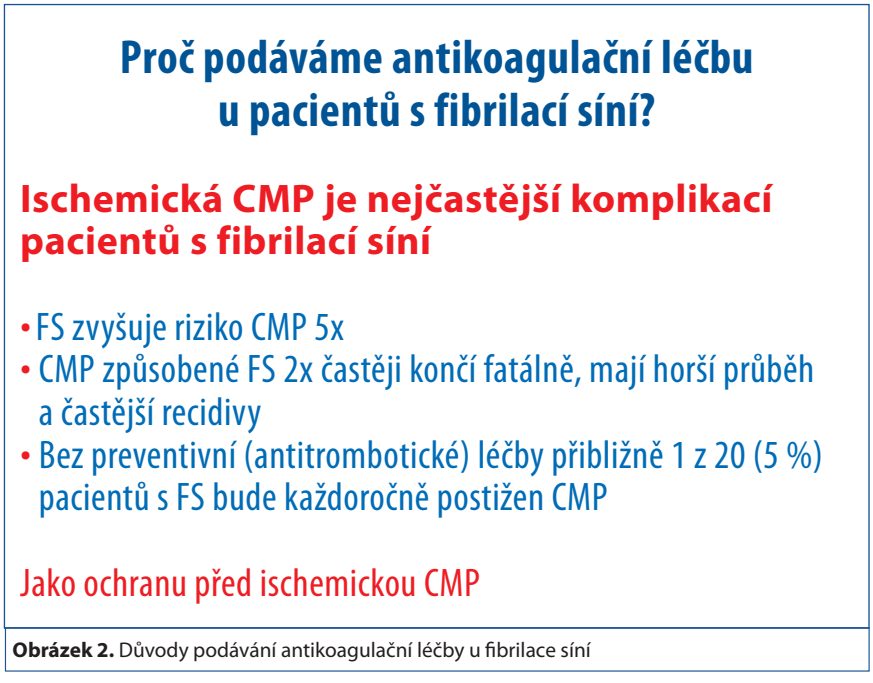
Donedávna byla antikoagulační léčba omezená pouze na antagonisty vitaminu K (warfarin). Tato léčba má však některé praktické nevýhody, mezi které patří pomalý nástup a pomalé odeznívání účinku, ovlivnění účinnosti warfarinu mnoha faktory jako strava či léky nebo nutnost monitorace léčby s častými odběry krve na laboratorní testy. Adherence k dlouhodobému používání warfarinu je navíc poměrně nízká.

V poslední době došlo k vývoji nových antikoagulačních léků, které působí buď přímou inhibicí trombinu (dabigatran) nebo inhibicí aktivovaného koagulačního faktoru X (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) *(Heidbuchel a spol. 2013)*.

Studie RE-LY u pacientů s nevalvulární fibrilací síní prokázala při léčbě dabigatranem ve srovnání s warfarinem snížení rizika cévních mozkových příhod a systémových embolizací u vyšší dávky 2x 150 mg a zároveň nízké riziko krvácení a výrazné snížení výskytu hemoragických cévních mozkových příhod *(Connolly a spol. 2010)*. U nižší dávky dabigatranu (110 mg 2x denně) byla ve srovnání s léčbou warfarinem prokázána non-inferiorita. Pacienti randomizovaní ve studii RE-LY na dabigatran byli dále sledováni po dobu 2,3 roků ve studii RELY- ABLE *(Connolly a spol. 2013)*. Výskyt CMP a závažného krvácení po dabigatranu zůstával nízký a odpovídal výsledkům studie RE-LY. Dabigatran ve vyšší dávce 150 mg vedl oproti dávce 110 mg k nižšímu výskytu ischemických CMP, avšak k vyššímu výskytu krvácivých komplikací. Celková mortalita byla celkově nízká a srovnatelná u obou dávek.

Další novou antikoagulační látkou je rivaroxaban–přímý selektivní inhibitor aktivovaného koagulačního faktoru Xa. Studie ROCKET AF u nevalvulární fibrilace síní prokázala noninferioritu rivaroxabanu v dávce 20 mg 1x denně v porovnání s léčbou warfarinem (při intention to treat analýze), resp. superioritu rivaroxabanu při snížení rizika CMP o 21 % při analýze léčených pacientů *(Patel a spol. 2011)*. Celkový výskyt krvácivých komplikací byl srovnatelný s warfarinem. Závažná krvácení (intrakraniální či jiná) byla ve srovnání s warfarinem redukována o 30–50 %. V nedávné podstudii ROCKET bylo zjištěno, že rivaroxaban je účinnější než warfarin v sekundární prevenci mozkových i koronárních příhod a snižuje i výskyt nestabilní anginy pectoris a úmrtí *(Matsumoto a spol. 2014)*.

Mezi nové perorální inhibitory aktivovaného koagulačního faktoru Xa patří také apixaban. Dřívější data prokázala vyšší účinnost apixabanu oproti aspirinu v prevenci CMP u fibrilace síní *(Connolly a spol, AVERROES, 2011)*. Ve studii ARISTOTLE byl srovnáván apixaban v dávce 2x 5 mg s warfarinem u osob s fibrilací síní a nejméně jedním rizikovým faktorem *(Granger a spol. 2011)*. Primárním cílem byl výskyt ischemických či hemorhagických CMP a systémové embolizace. Apixaban se ukázal být lepší než warfarin v prevenci CMP a vedl také k nižšímu výskytu krvácení a proto i k nižší mortalitě (Granger a spol. 2011). Další perorální inhibitor aktivovaného koagulačního faktoru Xa edoxaban není zatím v ČR dostupný a proto o něm nepíšeme.
Nové antikoagulační látky se tak ukázaly být minimálně stejně účinné nebo dokonce účinnější než warfarin a představují tak vhodnou alternativu k antagonistům vitaminu K v prevenci cévních mozkových příhod u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Výhodou nových antikoagulačních látek je kratší biologický poločas a tedy rychlejší nástup účinku, predikovatelný účinek bez nutnosti monitorování a méně potravinových a lékových interakcí. Vývoj specifického antidota pro případ krvácení po nových antikoagulačních látkách jde rychle dopředu a lze očekávat dostupnost těchto látek v brzké budoucnosti, což by mohlo vést k dalšímu rozšíření používání dabigatranu, rivaroxabanu a apixabanu.



Obrázek 2. Důvody podávání antikoagulační léčby u fibrilace síní

Obnova/udržení sinusového rytmu

Součástí léčby u fibrilace síní /s nebo bez hypertenze/ je i komplexní přístup k obnově/udržení sinusového rytmu včetně zvážení nefarmakologické léčby. Podrobnosti přesahují rámec tohoto sdělení a jsou uvedeny jinde *(Čihák a spol. 2011)*.

Závěry

Arteriální hypertenze a fibrilace síní tvoří velmi častou kombinaci dvou vysoce rizikových faktorů vzniku cévních mozkových příhod (CMP) a dalších komplikací jako je srdeční selhání. Měření krevního tlaku u fibrilace síní by se mělo provádět díky zvýšené variabilitě srdeční frekvence pečlivě, vždy 3x po sobě, buď auskultační technikou anebo validizovanými oscilometrickými tlakoměry. Dlouhodobá antikoagulační a antihypertenzní léčba je důležitou a vysoce účinnou metodou terapie u nemocných s kombinací hypertenze a fibrilace síní. Dosažení normálních hodnot krevního tlaku u hypertoniků s fibrilací síní je velmi důležité s ohledem na vysoké riziko CMP. Normalizace TK snižuje u osob s chronickou antikoagulační léčbou i riziko nitrolebního krvácení.

LITERATURA

- Athanasios J. Manolis, Enrico Agabiti Rosei a spol. Hypertenze a fibrilace síní: diagnostický přístup, prevence a léčba. Stanovisko Pracovní skupiny „Hypertenze, arytmie a trombóza" Evropské společnosti pro hypertenzi J Hypertens 2012; 30: 239-52.
- Camm AJ, Lip GYH, DeCaterina R, et al. 2012 focused update of ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33: 2719-47.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med 2010; 363: 1875-6.
- Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al . The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. Circulation 2013; 128: 237-43.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al, for the AVERROES Steering Committee and Investigators Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 364: 806-17.
- Čihák R, Heinc P, Haman L, et al. Fibrilace sini. Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti vypracovaný Pracovní skupinou arytmie a trvalé kardiostimulace Cor Vasa 2011; 53 (Suppl 1) 1-26.
- European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2012;33:2719-47.
- Filipovský J, Widimský J Jr, Ceral J, Cífková R, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Seidlerová J, Souček M, Spinar J, Vítovec J, Widimský J. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze, verze 2012: Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitřní lékařství 2012; 58: 785-801.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation N Engl J Med 2013; 369: 2093-2104.
- Granger CB1, Alexander JH, McMurray JJ et al. ARISTOTLE committees. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981-92.
- Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1832–9.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrilation. Europace 2013; 15: 625-51.
- Kalus JS, Coleman CI, White CM. The impact of suppressing the renin-angiotensin system on atrial fibrillation. J Clin Pharmacol 2006; 46: 21–8.
- Mancia G, Fagard R, et al, for the The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2013; 31: 1281-1357.
- Matsumoto, M., Hori, M., Tanahashi, N. et al. Rivaroxaban versus warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in relation to hypertension: a subgroup analysis of the J-ROCKET AF trial.Hypertens Res. 2014 Jan 30. DOI: 10.1038/hr.2014.1.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883-91.
- Schneider MP, Hua TA, Böhm M, et al. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system-inhibition a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 2299–2307.
- Stergiou GS, Kollias A, Destounis A et al: Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. J of Hypertension, 2012, 30, 2074-2082.

Léčba izolované systolické hypertenze starších osob

prof. MUDr. Jiří Widimský sr., DrSc.
Klinika kardiologie, IKEM Praha

Izolovaná systolická hypertenze je definována systolickým tlakem 140 mm Hg nebo vyšším a normálním diastolickým tlakem - tj. nižším než 90 mm Hg. Izolovaná systolická hypertenze starších osob je způsobena ztrátou poddajnosti velkých tepen důsledkem aterosklerózy. U nemocných s izolovanou systolickou hypertenzí je zvýšena tlaková amplituda, známka snížené poddajnosti cév. Izolovaná systolická hypertenze u starších osob (nad 60 let) má některé charakteristické patofyziologické rysy. Jsou přítomny cévní strukturální změny – cévy mají zvýšenou rigiditu a sníženou poddajnost, což je vyznačeno zejména u aorty a velkých cév a také prekapilární arterioly vykazují hyalinní degeneraci medie. Zvýšená rigidita cév je způsobena zvýšeným obsahem kolagenu a kalcia a sníženým obsahem elastinu v medii cévní stěny a proliferací pojivové tkáně v intimě cévní stěny.

Bývá přítomna snížená senzitivita baroreceptorů. Hypertenze starších osob se vyznačuje omezenou schopností ledvin vylučovat sodík a sníženou tvorbou prostaglandinů. Plazmatická reninová aktivita bývá snížena a aktivita sympatoadrenálního systému naopak zvýšena. Pokles plazmatické reninové aktivity je patrně způsoben hyalinní degenerací aferentních arteriol a sníženou reaktivitou juxtaglomerulárních beta-adrenergních receptorů. Zvýšení aktivity sympatoadrenálního systému nejeví korelaci se zvýšením tlaku u starších osob.
Výskyt aterosklerózy je vysoký. U starších osob také se častěji vyskytuje posturální hypotenze.

Kannel a spol. 1981 uvádějí následující rozložení typů hypertenze u 65-89letých hypertoniků: 60 % má izolovanou systolickou hypertenzi, 30 % systolicko-diastolickou hypertenzi a 10 % izolovanou diastolickou hypertenzi. U nemocných s izolovanou systolickou hypertenzí je zvýšena tlaková amplituda, známka snížené poddajnosti cév, která je rovněž významným prediktorem kardiovaskulárního rizika.

Izolovaná systolická hypertenze je dominantní formou hypertenze u starších osob.

Systolický tlak je nejlepší jednotlivý prediktor koronárních a cerebrovaskulárních komplikací *(Cardiovascular Health Study) (Psaty et al. 2001)*. Navíc je tlaková amplituda považována stále více jako nezávislý prediktor rizika ICHS. Ve věkové skupině ≥ 60 let je tlaková amplituda mocnější rizikový faktor nežli diastolických tlak, zejména pokud přesahuje 60 mm Hg, což je ekvivalent 2 standardních deviací oproti průměru u normotoniků *(Safar a Frohlich 2007)*. *Tabulka 1* ukazuje definici a klasifikaci izolované systolické hypertenze.

Tabulka 1: Definice a klasifikace izolované systolické hypertenze

Kategorie	Systolický tlak mm Hg	Diastolický tlak mm Hg
Stupeň 1 – mírná	140-159	< 90
Stupeň 2 – středně závažná	160-179	< 90
Stupeň 3 – těžká	≥ 180	< 90

Diagnostika

Krevní tlak u starších osob měříme vždy při prvé návštěvě vsedě nebo vleže a hlavně též vestoje po 1–3 minutách. Snažíme se totiž odhalit nemocné, u nichž je přítomna ortostatická hypotenze, tj. významně větší pokles systolického TK ve stoje (o 20 mm Hg a více). Až 18 % neléčených starších hypertoniků vykazuje vestoje pokles systolického tlaku o 20 mm Hg nebo více, aniž mají příznaky hypotenze *(Ooi a spol. 1997)*.

U ojedinělých starších hypertoniků lze nalézt tzv. pseudohypertenzi. Ta je způsobena excesivním snížením poddajnosti důsledkem kalcifikací stěny a. brachialis, která se pak jeví jako „nekomprimovatelná“. Pseudohypertenzi lze snadno poznat podle Oslera tím, že puls na a. radialis nevymizí ani při nafouknutí manžety na hodnoty nad 250 mm Hg.

Výskyt „hypertenze bílého pláště“ je častější u starších osob, zejména žen. Variabilita krevního tlaku je též u starších hypertoniků zvýšena. Proto je nutné změřit krevní tlak 6-9x při 2 až 3 prohlídkách před stanovením závažnosti hypertenze. Velmi cenné je domácí měření TK, které navíc zlepšuje adherenci nemocných k léčbě.

Od roku 1976 až do roku 1993 byla hypertenze v Amerických doporučeních definována jen diastolickým tlakem, konkrétně JNC 1 1976, JNC 2 1980, JNC 3 1984. JNC 4 1988, ale také zahrnovala izolovanou systolickou hypertenzi. JNC 5 – JNC 7 (1993–2003) již zahrnovala systolický anebo diastolický tlak.

Systolický tlak stoupá s věkem, naproti tomu diastolický stoupá s věkem jen do 50 let a poté se nemění nebo klesá, tedy v době, kdy začíná kardiovaskulární riziko stoupat. Proto prevalence izolované systolické hypertenze stoupá ve věku nad 50 let. Jelikož více jak 75 % hypertoniků je starších 50 let, je hlavní zátěž ve věkové skupině nad 50 let a zejména nad 60 let tvořena převážně izolovanou systolickou hypertenzí *(Williams a spol. 2008)*.

Používání diastolického tlaku pro diagnostiku a stratifikaci rizika stárnoucí populace se stalo nelogickým *(Williams a spol. 2008)*.

Tito autoři nazvali svou práci výstižně „Systolic pressure is all that matters". Toto je jistě výstižné a pravdivé tvrzení, problémem však zůstává, že naše znalosti o optimální hodnotě systolického tlaku u starších osob jsou více než omezené a neopírají se o poznatky medicíny opřené o důkazy („evidence based" medicínu).

Dříve byla izolovaná systolická hypertenze považována za normální projev stárnutí, léčbou neovlivnitelný. Nyní víme, že je léčbou ovlivnitelná a že její léčba vede dokonce k dramatickému zlepšení prognózy.

Hlavní studie farmakologické léčby izolované systolické hypertenze ukazuje *tabulka 2*. *Tabulka 3* přináší výsledky studií léčby isolované systolické hypertenze.

V žádné z uvedených 3 studií nebyl výchozí krevní tlak nižší než 160 mm Hg. Tyto 3 studie byly zahajována v době, kdy definice hypertenze činila ≥160/95 mm Hg *(Zanchetti et al 2009)*.

Tyto studie přinesly velké překvapení. Řada lékařů se totiž domnívala, že zvyšování systolického tlaku představuje jen přirozený průběh stárnutí a proto soudili, že systolická hypertenze u starších osob by neměla být léčena.

Prospektivní studie isolované systolické hypertenze ukázaly, že riziko CMP (kumulativní incidence fatálních a nefatálních CMP) pokleslo o 36 % po 5 letech (p<0,0003) ve studii SHEP (hlavní lék chlorthalidon) a o 42 % ve studii SYST-EUR (p = 0,003) po 4 letech (hlavní lék nitrendipin). Ve studii SYST-China byl hlavním lékem také nitrendipin CMP byly léčbou sníženy o 38 %. V této studii poklesla dokonce i celková mortalita.

Meta-analýza Staessena a spol. 2000 analyzující snížení kardiovaskulárních příhod u léčených oproti neléčeným pacientům s izolovanou systolickou hypertenzí u 15 693 pacientů ukázala, že snížení rizika cévních mozkových příhod činilo 30 % (p<0,0001) (279 vs 387), ICHS o 23 % (p<0,001) (293 vs. 373), všech kardiovaskulárních příhod 26 % (p<0,0001) (647 vs 835) a celkové mortality 13 % (p<0,02) (656 vs. 734).
Meta-analýza *Staessena a spol. 2000* také ukázala, že celková mortalita stoupala se systolickým tlakem, ale korelace s diastolickým tlakem byla negativní. Celková mortalita se naopak zvyšovala s klesajícím diastolickým tlakem.

Vztah krevního tlaku a cévních mozkových příhod analyzovali *Lawes a spol. v roce 2004*. Jejich studie zahrnula více jak 40 randomizovaných, prospektivních studií snížení krevního tlaku s účastí více jak 188 000 účastníků. Počet cévních mozkových cévních příhod činil v této meta-analýze zhruba 6 800. Meta-analýza zjistila, že v severní Americe, západní Evropě i Asijsko-Pacifické oblasti každé snížení systolického tlaku o 10 mm Hg snižuje riziko cévní mozkové příhody o jednu třetinu u osob ve věkové skupině 60–79 let. Platí to jak pro muže, tak pro ženy, pro různé typy cévních mozkových příhod a jak pro fatální tak i nefatální cévní mozkové příhody. Vztah je kontinuální až do úrovně krevního tlaku alespoň 115/75 mm Hg.

Od roku 1976 až do roku 1993 byla hypertenze v Amerických doporučeních léčby hypertenze definována jen diastolickým tlakem. Teprve Americká doporučení JNC 6 z roku 1997 a JNC 7 z roku 2003 zahrnovala do definice hypertenze systolický a/nebo diastolický tlak.

Z analýzy *Zanchettiho a spol. 2009* vyplývá, že u diabetiků snížení kardiovaskulárních komplikací je větší při hodnotách systolického TK kol 140 mm Hg nežli při hodnotách systolického tlaku kol 130 mm Hg.

Léčba izolované systolické hypertenze může snad snížit pokles kognitivních schopností pacientů, jak to naznačily výsledky studie SYST-EUR s nitrendipinem. *(Forette et al. 2002)*. Bude však nutné tento závěr potvrdit na dalších velkých studiích izolované systolické hypertenze.

Existuje J-křivka pro systolický tlak ?

Výsledky studie ONTARGET *(Sleight a spol. 2009)* zahrnující 25 588 pacientů totiž zpochybnily nekritickou aplikaci: čím níže, tím lépe. Takové aplikace platí pro lipidy, nikoliv pro systolický tlak.Tento vztah neplatí pro infarkty myokardu, pro chronické srdeční selhání a pro kardiovaskulární mortalitu. Byla zjištěna J-křivka pro systolický tlak pro tyto komplikace. Tento vztah neplatí pro infarkty myokardu, pro chronické srdeční selhání a pro kardiovaskulární mortalitu.

Byla zjištěna J křivka pro systolický TK a tyto komplikace. Bod obratu činí pro kardiovaskulární mortalitu 130 mm Hg, pro infarkty myokardu 126 mm Hg. Snížení systolického TK pod tyto hodnoty je spojeno se stoupající KV mortalitou a i celkovou mortalitou patrně důsledkem snížené

Tabulka 2: Hlavní studie farmakologické léčby isolované systolické hypertenze

	Studie		
	SHEP	SYST-EUR	SYST-China
Plán	Dvojitě slepá	Dvojitě slepá	Jednoduše zaslepená
Pacienti	4 736	4 695	2 394
Věk	60 +	60 +	60 +
STK/DTK na počátku mm Hg	160-219/<90	160-219/<90	160-219/<90
Lék	Chlorthalidon	Nitrendipin	Nitrendipin
Lék druhý	Atenolol	Enalapril	Captopril
Lék třetí	Reserpin	HCTZ	HCTZ

HCTZ = hydrochlorothiazid

koronární perfúze v přítomnosti skrytých stenóz. *(Sleight a spol. 2009)*. Zjištěná J-křivka vztahu mezi při léčbě dosaženým systolickým TK a primárními komplikacemi neznačí kauzální vztah ani nedovoluje závěr, že nepřiměřené snížení systolického TK vede k nadměrné morbiditě a mortalitě *(Sleight et al. 2009)*. Doporučení Evropských guidelines o snížení TK pod 140 mm Hg i u starších osob a pod 130 mm Hg u diabetiků nebo pacientů s KV či ledvinnými chorobami postrádá přesvědčivé důkazy z prospektivních, randomizovaných studií. *(Zanchetti, Grassi and Mancia 2009)*. Je naléhavě třeba dalších studií, které by se zabývaly otázkou snížení systolického TK z výchozích hodnot 130–150 mm Hg.

Příznivé ovlivnění primárního cíle studie ONTARGET při snížení systolického TK pod 130 mm Hg bylo způsobeno hlavně snížením CMP, avšak výskyt infarktů myokardu a KV mortalita se neměnily nebo stoupaly. Dosažení cílových hodnot systolického TK je daleko obtížnější nežli dosažení cílových hodnot diastolického TK ve studiích léčby systolické hypertenze starších osob.

Špatná kontrola hypertenze v populaci je způsobena hlavně špatnou kontrolou systolického TK u pacientů starších 65 let. Proto tvoří izolovaná systolická hypertenze většinu pacientů s nekontrolovanou hypertenzí.

Existují také podklady preexistenci J-křivky diastolického TK u hypertenze?

O existenci J-křivky existují analýzy ze studie INVEST, VALUE a ONTARGET. První byla retrospektivní analýza *Messerliho a spol. 2006* studie INVEST. 22 576 pacientů studie INVEST představuje ideální model k analýze významu J-křivky. Všichni pacienti měli ICHS a hypertenzi. Krevní tlak byl ve studii výrazně snížen, a léky prvé volby studie INVEST (verapamil a atenolol) byly kardioprotektivní.
Tato studie porovnala kombinaci betablokátoru + event diuretika s verapamilem + event s trandolaprilem. Tyto kombinace byly stejně účinné.

Tabulka 3: Hlavní studie farmakologické léčby isolované systolické hypertenze

Studie	SHEP	SYST-EUR	SYST-China
N	4 736	4 695	2 394
Prům. TK na počátku studie mm Hg	170/77	174/86	171/86
RR CMP	0,67	0,58	0,62
RR ICHS	0,73	0,73	0,94
RR srdečního selhání	0,45	0,76	0,42
RR všechny k-v příhody	0,68	0,73	0,63

CMP= cévní mozkové příhody

Podle *Messerliho a spol. 2006* v porovnání s výskytem infarktů u pacientů s diastolickým tlakem mezi 70-90 mm Hg byl výskyt infarktů u pacientů s diastolickým tlakem 60-70 mm Hg 2x větší a u pacientů s diastolickým tlakem <60 mm Hg dokonce 4x větší. *Messerli a spol. 2009* analyzovali také data studie VALUE. Hodnoty diastolického tlaku < 70 mm Hg byly provázeny zvýšenou mortalitou, zvýšeným výskytem infarktů myokardu a srdečního selhání, nikoliv však cévních mozkových příhod. Bod obratu (nadir) činil pro infarkty myokardu 76 mm Hg, pro cévní mozkové příhody 60 mm Hg.

Analýza J-křivek jak pro systolický, tak pro diastolický tlak je ale zatížena řadou omezení Jedná se často o retrospektivní analýzy nebo analýzy observačních studií. J-křivku nenalezli také všechny studie. Není zcela jasné zda jde o následky energické léčby. Je naléhavě prospektivních randomizovaných studií, které by otázku J-křivky řešily *(Mancia, Fagard a Narkiewicz et al. 2013)*.

Evropská doporučení léčby hypertenze starších osob *(Mancia, Tabard a Narkiewicz et al. 2013)*

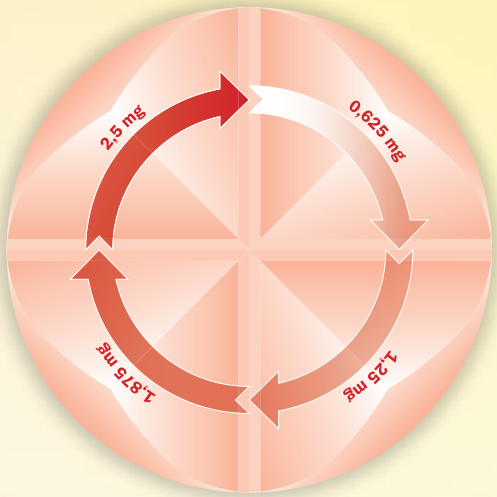
- **U starších osob < 80 let** se systolickým TK ≥ 160 mm Hg existují dobré důvody pro doporučení hodnot mezi 150 a 140 mm Hg.
- **U starších osob < 80 let** v dobrém fyzickém stavu lze uvažovat o cílových hodnotách systolického TK <140 mm Hg, ale u křehkých starší populace cíle systolického TK přizpůsobíme individuální snášenlivosti.
- **U osob starších 80 le**t s počátečním systolickým TK ≥160 mm Hg se doporučuje snížit systolický TK na hodnoty mezi 150 a 140 mm Hg za předpokladu, že tyto osoby jsou v dobrém fyzickém a psychickém stavu.
- O pokračování dobře snášené antihypertenzní léčby lze uvažovat v době, kdy **léčená osoba překročí věkovou hranici 80 let.**
- **Cílová hodnota** diastolického tlaku se doporučuje vždy, s výjimkou pacientů s diabetes mellitus, u nichž se doporučují hodnoty nižší než 85 mm Hg. Je třeba zvážit, že hodnoty mezi 80–85 mm Hg jsou bezpečné a dobře snášené.

Indikace hypolipidemické léčby u hypertenze

Populační studie INTERHEART provedená v 52 zemích ukázala, že plných 50 % rizika ICHS je způsobeno hypercholesterolémií, na hypertenzi připadá pak dalších 25% *(Yusuf a spol. 2004)*. Proto je na místě u pacientů se systolickou hypertenzí nejen kontrola hypertenze, ale i hypercholesterolémie.

Statiny by měly být podávány hypertonikům s manifestní ICHS, ICHDK, po proběhlé cévní mozkové příhodě nebo TIA a diabetikům (všem diabetikům 2. typu, diabetikům 1. typu s mikroalbuminurií), u kterých není nefarmakologickou léčbou dosaženo cílové hodnoty LDL-cholesterolu <1,8 mmol/l, dále ale také všem hypertonikům s hypercholesterolemií i v nepřítomnosti klinických známek aterosklerotických komplikací.

Indapamid PMCS® 2,5 mg



Snadná titrace dávky v TABLETÁCH

0,625 mg | 1,25 mg | 1,875 mg | 2,5 mg

Indap® Tradiční v TOBOLKÁCH

Indap
Složení: Indapamidum 2,5 mg v 1 tobolce. **Farmakoterapeutická skupina:** Antihypertenzní diuretikum. **Indikace:** Arteriální hypertenze. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na indapamid a sulfonamidy nebo na pomocné látky, těžká jaterní insuficience a jaterní encefalopatie, závažné renální selhání, hypokalemie, těhotenství a laktace, děti do 18 let. **Nežádoucí účinky:** Ojediněle únava, závratě, bolest hlavy, nauzea, alergické kožní reakce. Změny laboratorních hodnot jako hypokalemie a hyperurikemie jsou závislé na dávce. **Interakce:** Současně podané léky podporující vylučování kalia zvyšují riziko hypokalemie, před podáním digitalisu a antiarytmik je třeba kalemii upravit (riziko závažných nežádoucích účinků) a nadále sledovat. U nemocných léčených lithiem je třeba kontrolovat hladinu lithia. Vysoké dávky salicylátů mohou antihypertenzní účinek indapamidu snižovat, tricyklická antidepresiva a neuroleptika zesilovat. **Upozornění:** V průběhu léčby je třeba opakovaně kontrolovat hladinu kalia a kyseliny močové v plasmě. Úprava kalemie je nutná zejména při současném podávání indapamidu s některými antiarytmiky a s přípravky obsahujícími astemizol, terfenadin a erytromycin (při bradykardii a prodlouženém QT intervalu nebezpečí arytmií typu torsade de pointes). **Dávkování a způsob podání:** Obvykle se užívá 1 tobolka denně, nejlépe ráno. Při nedostatečné účinnosti se doporučuje dávku dále nezvyšovat a přidat jiné antihypertenzivum. Tobolky se polykají nerozkousané a dostatečně se zapíjejí. **Balení:** 30 a 100 tobolek po 2,5 mg. **Datum revize textu:** 3. 10. 2012. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznamte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a. s., Telčská 1, 140 00 Praha 4, Česká republika.

Indapamid PMCS 2,5 mg
Složení: Indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Farmakoterapeutická skupina:** Antihypertenzní diuretika, sulfonamidy. **Indikace:** Esenciální hypertenze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na indapamid nebo na sulfonamidy nebo na kteroukoli pomocnou látku, těžká jaterní insuficience a jaterní encefalopatie, závažné renální selhání, hypokalemie, těhotenství a kojení, děti a dospívající pro nedostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti. **Nežádoucí účinky:** Únava, závratě, bolest hlavy, nauzea, makulopapulózní vyrážka, hypokalemie, hyperurikemie. **Interakce:** Současně podané léky podporující vylučování kalia zvyšují riziko hypokalemie, před podáním digitalisu a antiarytmik je třeba kalemii upravit (riziko závažných nežádoucích účinků) a nadále sledovat. U nemocných léčených lithiem je třeba kontrolovat hladinu lithia. Vysoké dávky salicylátů mohou antihypertenzní účinek indapamidu snižovat, tricyklická antidepresiva a neuroleptika zesilovat. **Upozornění:** V průběhu léčby je třeba opakovaně kontrolovat hladinu kalia a kyseliny močové v plasmě. Úprava kalemie je nutná zejména při současném podávání indapamidu s některými antiarytmiky a s přípravky obsahujícími sulpirid, tiaprid, mizolastin a erytromycin (při bradykardii a prodlouženém QT intervalu nebezpečí arytmií typu torsade de pointes). **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá denní dávka indapamidu je 2,5 mg, nejlépe ráno. Tablety se mohou užívat před jídlem, s jídlem nebo po jídle a zapíjejí se nejlépe vodou. **Balení:** 30 a 100 tablet po 2,5 mg. **Datum revize textu:** 14. 3. 2012. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznamte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a. s., Telčská 1, 140 00 Praha 4, Česká republika.

011059267

25 LET YEARS ΛΕΤ

Telčská 1, 140 00 Praha 4 / tel.: 241 013 111
promed@promed.cz / **www.promed.cz**

PRO.MED.CS Praha a. s.

Tabulka 4 : Cílové hodnoty LDL-cholesterolu podle Evropských doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění u hypertoniků (verze 2012)

Hypertenze	Cílové hodnoty LDL-cholesterolu
Hypertenze + diabetes mellitus	<1,8 mmol/l
Hypertenze + ICHS, nebo stav po cévní mozkové příhodě nebo ICHDK nebo jakékoliv klinické známky aterosklerózy	<1,8 mmol/l
Hypertenze bez klinických známek aterosklerózy	<2,5 mmol/l

Evropská doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi (verze 2012) považují diabetiky s hypertenzí za pacienty s velmi vysokým KV rizikem, u kterých je žádoucí dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu < 1,8 mmol/l *(Perk a spol., 2012)*. Přesvědčivé důkazy existují pro statiny, zatímco studie ověřující přínos z léčby fibráty u diabetiků nepřinesly jednoznačné výsledky.

Základním cílem léčby hypertenze je snížení KV morbidity a mortality. To vyžaduje kromě snížení krevního tlaku i agresivní ovlivnění všech reverzibilních rizikových faktorů, jako je kouření, dyslipidémie a diabetes a odpovídající léčbu v případě poškození cílových orgánů nebo přítomnosti manifestních KV či renálních onemocnění.

Léčba statiny není vhodná u chronického srdečního selhání.
Tabulka 4 ukazuje cílové hodnoty LDL-cholesterolu podle Evropských doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi (verze 2012).

Věkový limit léčby hypertenze ?

Dosud neexistovaly doklady o účinnosti a bezpečnosti farmakologické léčby hypertenze osob ve věkové skupině nad 80 let. Existovala shoda v tom, že pakliže je hypertenze zjištěna v 6. nebo 7. životní dekádě, nevysadíme tuto léčbu po dosažení 80 let, ale pokračujeme v této léčbě. Naprosto nejasná však byla otázka, zda u nemocných s hypertenzí zjištěnou ve věku 80 let a vyšším máme zahajovat antihypertenzní léčbu.

Byla proto provedena velká randomizovaná studie, která měla zhodnotit možný význam léčby hypertenze u velmi starých osob. Studie HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial *(Beckett a spol. 2008)* řešila otázku léčby hypertenze osob ve věku ≥ 80 let. Na počátku studie měl být TK vsedě během placebové periody 160–199 mm Hg a diastolický TK 90–109 mm Hg. V pozdější fázi studie byli do studie zahrnuti také pacienti s izolovanou systolickou hypertenzí. Průměrný TK vsedě před zahájením léčby činil 173,0/90,8 mm Hg. Systolický TK ve stoje po 2 minutách musel v celém průběhu studie činit 140 mm Hg nebo více. Randomizováno bylo 3845 pacientů průměrného věku 83,6 let, na skupinu léčenou indapamidem (1,5 mg), ke kterému byl u 70% pacientů přidán perindopril a na placebovou skupinu.

Primárním cílem studie HYVET byl výskyt cévních mozkových příhod (fatálních a nefatálních) s výjimkou TIA. Studie HYVET byla předčasně přerušena z etických důvodů po mediánu sledování 1,8 let pro významný rozdíl v celkové mortalitě (snížení o 21%, p = 0,02) a ve výskytu fatálních cévních mozkových příhod ve prospěch aktivně léčené skupiny (snížení o 39 %, p = 0,046) a incidence srdečního selhání o 64 % (p<0,001). Léčba byla velmi dobře snášena a výskyt nežádoucích účinků byl menší nežli v placebové skupině. Studie nezjistila žádné známky J-křivky. Výsledky studie neplatí pro 9. dekádu, protože tak starých pacientů byla ve studii HYVET menšina.

Extenze studie HYVET (prodloužené sledování 1 682 pacientů celkem na 3,1 roku) prokázala významné snížení celkové i kardiovaskulární mortality u aktivně léčených osob od počátku studie - rozdíly byly patrné pro celkovou mortalitu (HR: 0,48; 95% CI: 0,26–0,87; p = 0,02) a KV mortalitu (HR: 0,19; 95% CI: 0,04–0,87; p = 0,03). Výsledky studií HYVET a HYVET-extenze tak přesvědčivě prokázaly časný benefit farmakologické léčby hypertenze u spolupracujících pacientů ve věku ≥ 80 let.

Je však třeba také přiznat, že účastníci studie HYVET byli zdravější nežli populace v tomto věku. Pro to svědčí i skutečnost, že pouze 12,8% souboru mělo na počátku studie anamnézu KV onemocnění. Tyto výsledky nelze tedy převádět na všechny velmI staré pacienty, zejména ne na pacienty v geriatrických zařízeních nebo dementní pacienty. U těchto pacientů je nutné se rozhodovat individuálně.

Léčba izolované systolické hypertenze, nefarmakologická léčba

Výrazná restrikce přívodu soli není u některých starších hypertoniků vhodná - většina starších hypertoniků má menší nebo větší snížení ledvinné funkce a proto by při větší restrikci soli mohlo dojít k volumové depleci.
Je třeba také varovat před nadměrnou spotřebou alkoholu, protože zvyšuje riziko mozkových cévních příhod. Příjem alkoholu omezujeme na 20–30 g denně u mužů a 10–20 g u žen či mužů menší tělesné stavby. Nekuřáctví snižuje výrazně celkové kardiovaskulární riziko hypertoniků.

Farmakoterapie izolované systolické hypertenze

Léky volby jsou diuretika thiazidová a zejména indapamid a dlouhodobě působící dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů, protože snižují nejvíc systolický TK a méně diastolický TK.

Diuretika podáváme v malých dávkách. Dávka 12,5 mg HCTZ nebo chlorthalidonu nevyžaduje většinou přidávání amiloridu ke korekci hypokalémie. Přidávání KCL není vhodné pro horší toleranci KCL u starších osob. Při hladině kreatininu 115–177 mmol/l

Zkrácená informace o přípravku PRESTARIUM NEO COMBI 5 mg/1,25 mg a 10 mg/2,5 mg:
PRESTARIUM NEO COMBI 5 mg/1,25 mg a PRESTARIUM NEO COMBI 10 mg/2,5 mg je kombinací dlouhodobě působícího inhibitoru ACE s diuretikem. **Složení*:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg, resp. 10 mg perindoprilum argininum, odpovídající 3,395 mg, resp. 6,79 mg perindoprilum, a 1,25 mg, resp. 2,5 mg indapamidum. Obsahuje laktózu jako pomocnou látku. **Terapeutické indikace*:** Léčba esenciální hypertenze; přípravek Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg je indikován u pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován samotným perindoprilem. Přípravek Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg je indikován jako substituční terapie pro léčbu esenciální hypertenze u pacientů, kteří jsou již kontrolováni perindoprilem a indapamidem, podávaným současně v téže dávce. **Dávkování a způsob podání*:** Jedna tableta přípravku Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg, resp. 10 mg/2,5 mg denně v jedné dávce, nejlépe ráno a před jídlem. Starší pacienti: Prestarium Neo Combi 1 tableta denně. Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg a 10 mg/2,5 mg: můžou být léčeni, pokud je normální renální funkce a po zvážení odpovědi krevního tlaku. Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg: kreatinin v plazmě musí být přizpůsobený ve vztahu k věku, váze a pohlaví. Renální insuficience: provádí se pravidelná kontrola kreatininu a draslíku. Clearence kreatininu (CrCl) > 60 ml/min není nutná úprava dávkování. CrCl 30 - 60 ml/min doporučuje se zahájit léčbu vhodnou dávkou fixní kombinace. CrCl < 30 ml/min léčba je kontraindikována. **Kontraindikace*:** Přecitlivělost na perindopril nebo jiné inhibitory ACE, na indapamid nebo sulfonamidy nebo některou z pomocných látek. Angioedém v anamnéze (Quinckeho edém) ve spojitosti s podáním ACE inhibitoru. Hereditární/idiopatický angioedém. Hypokalémie. Závažná renální insuficience (clearence kreatininu < 30 ml/min) u přípravku Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg. Středně těžká a těžká renální insuficience (clearence kreatininu < 60 ml/min) u přípravku Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg. Hepatální encefalopatie. Závažné poškození jaterních funkcí. Nedoporučuje se v kombinaci s přípravky bez antiarytmického účinku způsobujícími torsades de pointes (viz bod interakce). Druhý a třetí trimestr těhotenství a během kojení (viz. bod fertilita, těhotenství a kojení). Z důvodů nedostatečných klinických zkušeností by přípravek neměl být používán u dialyzovaných pacientů a u pacientů s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním. **Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití*:** Zvláštní upozornění: Nedoporučuje se současné podávání s lithiem, s draslík šetřícími diuretiky a solemi draslíku. *Neutrocytopenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie:* používání s mimořádnou opatrností u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, u užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů. *Hypersenzitivita/angioedém, intestinální angioedém:* okamžité vysazení léčby a monitorování až do úplného vymizení symptomů. *Anafylaktické reakce během desenzibilizace:* inhibitory ACE by měly být s opatrností používány u alergických pacientů léčených desenzibilizační léčbou a neměly by být podávány u pacientů podstupujících imunoterapii tímto jedem. *Anafylaktoidní reakce během aferézy LDL:* těmto reakcím lze předejít dočasným vysazením léčby inhibitoru ACE před každou aferézou a/nebo hemodialýzou pomocí vysoce propustných membrán. *Těhotenství:* okamžité ukončení léčby a změna na vhodnou alternativní léčbu. *Jaterní encefalopatie:* ukončení léčby. *Fotosenzitivita:* ukončení léčby. Opatření pro použití: *Jaterní selhání:* ukončení léčby v případě žloutenky nebo elevace jaterních enzymů. Renální poškození: léčba by měla být zastavena a případně znovu započata buď v nižší dávce anebo podáním pouze jedné za složek přípravku; doporučeno časté sledování hladin draslíku a kreatininu. Renovaskulární hypertenze: léčba by měla být zahájena na nemocničním lůžku, a měly by být sledovány funkce ledvin a hladiny draslíku. *Riziko arteriální hypotenze a/nebo renální insuficience v případě srdeční insuficience, deplece vody a elektrolytů u pacientů s nízkým krevním tlakem, se stenózou renální arterie, městnavým srdečním selháním nebo cirhózou s edémy a ascites:* léčba by měla být zahájena v nižší dávce a dávka progresivně zvyšována. *Náhlá hypotenze při preexistující depleci sodíku* (zejména při stenóze renální arterie): po obnovení uspokojivého objemu krve a krevního tlaku může být léčba zahájena buď ve snížené dávce, nebo podáváním jen jedné ze složek. *Závažné srdeční selhání (stupeň IV) nebo diabetes mellitus typu I:* zahájení léčby pod lékařským dohledem se sníženou počáteční dávkou. *Aortální nebo mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie:* používat s opatrností u pacientů s obstrukcí výtokové části levé komory. Ateroskleróza: zahájení léčby nízkou dávkou u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo s cerebrální oběhovou nedostatečností. *Suchý kašel. Hladiny draslíku:* pravidelné monitorování. *Hyperkalémie:* v případě renální insuficience, zhoršených renálních funkcí, věku > 70 let, diabetu mellitu, dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolické acidózy a souběžné užívání kalium šetřících diuretik a solí draslíku je doporučeno časté monitorování hodnot draslíku v krvi. *Hypokalémie:* vysoké riziko pro starší pacienty a/nebo podvyživené jedince, cirhotické pacienty s edémem a ascites, koronární a srdečně selhávající pacienty a pacienty s dlouhým QT intervalem; častější monitorování je nezbytné nutné ve všech těchto případech. *Hladiny sodíku:* nutno stanovit ještě před zahájení léčby; sledování hladin sodíku musí být častější u starších pacientů a u pacientů s cirhózou. Hyperkalcémie: přerušení léčby až do vyšetření funkce příštitných tělísek. *Hyperurikémie:* zvýšená tendence k záchvatům dny. *Anestézie:* jeden den před operací je doporučeno přerušit léčbu. *Dědičná porucha intolerance galaktózy, Lappova deficience laktázy nebo glukózo-galaktázová malabsorbce:* přípravek by neměl být podáván. *Diabetici:* v případě hypokalémie by měla být pečlivě monitorována glykémie. *Etnické rozdíly:* vyšší výskytu angioedému a zřejmě méně účinný na snížení krevního tlaku u černošské populace ve srovnání. *Pediatrická populace:* účinnost a snášenlivost nebyla stanovena. *Sportovci:* může vyvolat pozitivní reakci u antidopingových testů. Interakce: *Nedoporučované kombinace:* lithium, kalium šetřící diuretika a sole draslíku. *Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:* Baclofen, nesteroidní antiflogistika (včetně vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové), antidiabetika, léky vyvolávající torsades de pointes, léky snižující hladiny draslíku, srdeční glykosidy. *Kombinace vyžadující určitou opatrnost:* Antidepresiva imipriminového typu (tricyklická), neuroleptika, kortikosteroidy, tetrakosaktid, jiná antihypertenziva, allopurinol, cytostatika a imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid, anestetika, diuretika, jodované kontrastní látky, vápník (a jeho soli), cyklosporin. **Fertilita, těhotenství a kojení*: Nedoporučuje se během prvního trimestru těhotenství. Je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství a během kojení. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje*:** Schopnost řídit a obsluhovat stroje při užívání přípravku může být snížena. **Nežádoucí účinky*:** *Časté:* Hypokalémie, parestézie, bolest hlavy, asténie, pocit závratě, vertigo, poruchy zraku, tinitus, hypotenze ortostatická i jiná, suchý kašel, dušnost, zácpa, sucho v ústech, nauzea, zvracení, abdominální bolest, anorexie, porucha chuti, dyspepsie, průjem, vyrážka, svědění, makulopapulózní erupce, svalové křeče. *Méně časté:* změny nálady a poruchy spánku, bronchospasmus, angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, hlasivkové štěrbiny a/nebo hrtanu, kopřivka, hypersensitivní reakce, zejména dermatologické (u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím), purpura, možné zhoršení existujícího akutního diseminovaného lupus erythematosus, renální insuficience, impotence, pocení. Vzácné: hyperkalcémie. *Velmi vzácné:* Trombocytopenie, leukopenie, agranulocytóza, aplastická anémie, hemolytická anémie, anémie (pacienti po transplantaci ledvin, hemodialyzovaní pacienti), zmatenost, arytmie včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie, atriální fibrilace, angina pectoris a infarkt myokardu,(možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů), eosinofilní pneumonie, rýma, pankreatitida, cytolytická nebo cholestatická hepatitida, erythema multiforme, toxická epidermální nekrolýza, Steven-Johnsonův syndrom, fotosenzitivní reakce, akutní renální selhání. *Frekvence neznámá:* Synkopa, torsades de pointes (potenciálně fatální), jaterní encefalopatie (v případě jaterní insuficience), EKG - prodloužený QT interval, zvýšená glykémie a kyseliny močové během léčby, zvýšené jaterní enzymy, mírné zvýšení urey a plazmatických hladin kreatininu (reversibilní po ukončení léčby), deplece draslíku s hypokalémií což je obzvláště závažné u některých vysoce rizikových pacientů, zvýšené hladiny draslíku (obvykle přechodné), hyponatrémie s hypovolémií vedoucí k dehydrataci a ortostatické hypotenzi. **Předávkování*. Farmakologické vlastnosti*:** Prestarium Neo Combi je kombinovaný přípravek obsahující argininovou sůl perindoprilu, inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu, a indapamid, derivátu sulfonamidu, farmakologicky řazenému k thiazidovým diuretikům, s antihypertenzním účinkem na systolický a diastolický arteriální tlak v poloze vleže i vestoje. **Uchovávání:** Uchovávejte v dobře uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** 30 a 90 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci: LES LABORATOIRES SERVIER**, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Registrační číslo: 58/215/06-C (5 mg/1,25 mg), 58/215/09-C (10 mg/2,5 mg). **Datum poslední revize textu:** 23.4.2012 (5 mg/1,25 mg), 20.7.2012 (10 mg/2,5 mg). Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

**pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku*

LITERATURA: 1. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení společnosti pro hypertenzi. Vnitř lék 2012;58(10):785-801.

Servier s. r. o., Florentinum, Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1
tel.: +420 222 118 307
www.servier.cz

PRESTARIUM® NEO COMBI

...když potřebujete preferované diuretikum do COMBInace[1]

20 LET S VÁMI

SERVIER

neúčinnosti indapamidu, nebo HCTZ či chlorthalidonu zvážit podávání malé dávky furosemidu. Betablokátory jsou vhodné u všech starších hypertoniků s ICHS a měli by být jimi léčeni zejména nemocní po IM. Jsou také plně indikovány v léčbě nemocných se srdečním selháním stadia NYHA II–IV, ale jen bisoprolol, carvedilol, a retardovaný metoprolol sukcinát. ACE inhibitory/AT1 blokátory jsou indikovány u všech diabetiků, dále u pacientů s chronickým srdečním selhání a u pacientů po infarktu myokardu. Alfa-blokátory jsou nevhodné jako monoterapie či iniciální léčba hypertenze Nevhodné jsou také alfametyldopa, guanetidin, labetalol a centrální působící alfa-2 agonisté. U pacientů s poruchami sinoatriálního a A-V vedení nebo také pacientů se systolickou dysfunkcí nebo srdečním selháním jsou nevhodné verapamil a částečně i diltiazem.

Kombinační léčba

Účinná kombinační léčba zahrnuje následující kombinace:

- Dlouhodobě působící dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů + ACEI/AT1 blokátory.
- Diuretika thiazidová nebo indapamid + ACEI/AT1 blokátory
- Fixní kombinace léků působící 24 hodin v nízkých dávkách jsou prospěšné.
- U starších osob se doporučují a lze podávat všechna antihypertenziva i když při izolované systolické hypertenzi se dává přednost diuretikům (thiazidová a indapamid) a dihydropyridinovým blokátorům kalciových kanálů.
- U nemocných s ICHS a systolickou hypertenzí nesnižujeme diastolický TK pod 65-70 mm Hg pro možné negativní ovlivnění prokrvení myokardu *(Kaplan 2006, Zanchetti a spol. 2009)*.

Proto *Kaplan 2006* doporučuje u pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí opatrnost, pokud diastolický tlak při léčbě klesá pod 65 mm Hg. V takové situaci nebudeme trvat na dosažení cílové hodnoty systolického tlaku a nebudeme snižovat diastolický tlak pod hodnoty 65 mm Hg.

Farmakologická léčba má některá specifika

- léčbu zahajujeme menšími dávkami léků,
- krevní tlak snižujeme pomaleji,
- používáme zásadně léky působící 24 hodin,
- snažíme se omezit počet tablet na minimum (preference fixních kombinací),
- nezapomínáme na laboratorní kontroly,
- přihlížíme k přítomnosti dalších onemocnění při rozhodování o léčbě,
- k dosažení cílových hodnot TK je třeba u většiny hypertoniků kombinace antihypertenziv,
- neméně důležité je snížení celkového kardiovaskulárního rizika, tj. zejména zanechání kouření a ovlivnění lipidů nefarmakologickou i farmakologickou léčbou.

Krevní tlak snižujeme pomalu, protože u starších hypertoniků je nižší senzitivita baroreceptorů, snížená renální funkce a vyšší riziko posturální hypotenze a volumové deplece. Nepodáváme zásadně léky, které mohou vyvolat ortostatickou hypotenzi, dále látky, které mohou zhoršit průvodní onemocnění a látky, které mohou vést ke zhoršení kognitivních funkcí.

Požadavek podávat pouze léky působící 24 hodin je podmíněn skutečností, že nejvíce cévních mozkových příhod i infarktů myokardu nastává ze 24 hodinového cyklu mezi 6. hodinou ranní a 12. hodinou polední. *Kario a spol. 2003* ukázali, že pro vznik cévní mozkové příhody má důležitý význam nadměrný vzestup ranního krevního tlaku. Tito autoři zjistili, že vznik němých cévních mozkových příhod byl častější u osob s ranním výrazným vzestupem krevního tlaku.

Metody ke stanovení schopnosti léku zajistit 24hodinovou kontrolu TK zahrnují: a) 24hodinové ambulantní monitorování TK, b) domácí měření TK.

Studie poslední doby pak navíc ukazují, že je mnohem snazší dosáhnout snížení diastolického tlaku pod 90 mm Hg nežli systolického tlaku pod 140 mm Hg a to i při použití kombinační terapie. Dokládají to dobře výsledky studie LIFE *(Kjeldsen et al. 2002)* i průběžné výsledky studie VALUE *(Julius et al. 2004)*, jakož i výsledky dalších v posledních letech uveřejněných studií vesměs používajících kombinační léčbu bylo dosažení normálního krevního tlaku. Přestože plán studie LIFE zdůraznil kombinační léčbu, bylo normalizace systolického tlaku 140 mm Hg a méně dosaženo jen u 49% nemocných losartanové skupiny a u 46% atenololové skupiny. Diastolický tlak 90 mm Hg a nižší byl naproti tomu zjištěn u plných 89 % obou léčených skupin nemocných.

Za průměrnými daty o horší kontrole hypertenze v populaci se do značné míry skrývají starší hypertonici, u nichž se systolický tlak pohybuje v rozmezí 140–159 mm Hg. Tito nemocní podle uvedených autorů mají často normální hodnoty diastolického tlaku. Dřívější doporučení léčby izolované systolické hypertenze starších osob doporučovaly snížení TK na úroveň nižší než 160 mm Hg. Nynější doporučení, jak již jsme uvedli, stanovují tvrdší cílové hodnoty systolického tlaku nižší než 140 mm Hg.

Závěry

Léčba izolované systolické hypertenze snižuje cévní mozkové příhody, ICHS, všechny KV příhody a i celkovou mortalitu. Důkazy však existují pouze pro systolický TK ≥ 160 mm Hg. Chybí studie izolované systolické hypertenze s výchozím TK 140–159 mm Hg. Výsledky studie ONTARGET naznačují existenci J-křivky systolického TK pro IM a pro KV

mortalitu, nikoliv však pro cévní mozkové příhody. Dřívější i současné nálezy ukazují také existenci J-křivky pro diastolický TK, zejména z hlediska koronárních příhod. U pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí je na místě opatrnost. Studie týkající se J-křivek jsou však jen retrospektivní nebo observační a naléhavě je třeba problém řešit prospektivními studiemi. Uvádíme také cíle léčby systolické hypertenze starších osob podle doporučení ESC/ESH 2013. Léky volby jsou thiazidová diuretika a indapamid a dále dihydropyridinové dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů. Jsou uvedeny také nejvhodnější kombinace antihypertenziv. Nedostatečná kontrola hypertenze v populaci je do značné míry způsobena neúčinným léčením systolické hypertenze starších osob. Jsou uvedeny také základy hypolipidemické léčby, jelikož většina rizika ICHS je způsobena nedostatečnou kontrolou LDL-cholesterolu.

LITERATURA

- Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al, for the PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. J Hypertens 2006;24: 1201-8.
- The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2010; 362: 1575-85.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al, for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358 1887-98.
- Filipovský J, Widimský J Jr, Ceral J, Cífková R, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Seidlerová J, Souček M, Špinar J, Vítovec J, Widimský J. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitřní lék 2012; 58: 785-801.
- Filipovský J. Arteriální hypertenze ve stáří. Cor Vasa 1998; 40: 291-8.
- Forette F, Seux M-L, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment. New evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. Arch Intern Med 2002; 162: 2046-52.
- Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, et al. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives. Analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. Hypertension 2001; 37: 869-74.
- Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease: The Franigham Heart study. Circulation 1999; 100: 353-60.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al, for the VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2022-31.
- Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, et al. Systolic blood pressure, arterial rigidity and stroke. The Framingham study. JAMA 1981; 245: 1225-8.
- Kaplan NM, Kaplan´s Clinical Hypertension.9th edition, 2006. Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia, 518 p.
- Kario K, Pickering ThG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives.
- A prospective study. Circulation 2003; 107: 1401-6.
- Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, et al. for the Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) study group. Benefits of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy. JAMA 2002; 288: 1491-8.
- Lawes Carlene MM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke. An overview of published reviews. Stroke 2004; 35: 776-85.
- Liu L, Wang JG, Gong L, et al, for the Systolic Hypertension in China (Syst-Chinese) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. J Hypertension 1998; 16: 1823-9.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31:1281–1357.
- Messerli FH, Panjrath GS. The J-curve between blood pressure and coronary artery disease or esential hypertension. Exactly how essential ? J AmColl Cardiol 2009; 54: 1827-34.
- Messerli FH, Mancia G, Conti R, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? Ann Intern Med 2006; 144: 884-93.
- Ooi WL, Barrett S, Hosain M, et al. Patterns of orthostatic blood pressure change and their clinical correlates in a frail, elderly population. JAMA 1997; 277: 1299-1304.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2012; 33: 1635–1701.
- Peters R, Beckett N, et al. Treating hypertension in the very elderly–benefits, risks, and future directions, a focus on the hypertension in the very elderly trial European Heart Journal (2014) 35, 1712–1718.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-41.
- Prospective Studies Collaboration. Lancet 2002; 360: 1903-13.
- Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality. Arch Intern Med 2001; 161: 1183-92.
- Safar M, Frohlich ED. Atherosclerosis, large arteries and cardiovascular risk. Basel, Karger 2007.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of, the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) JAMA 1991; 265: 3255-64T.
- Sleight P, Redon J, Verdecchia P, et al. on behalf of the ONTARGET Investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. J Hypertens 2009; 27: 1360-9.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. Lancet 2001; 357: 865-72 (Erratum, Lancet 2001; 357: 724).
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. Lancet 2000; 355: 865-72
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al., for the Systolic Hypertension-Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Morbidity and mortality in the placebo-controlled European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. Lancet 1997; 360: 757-64.
- The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2010; 362: 1575-85.
- Widimský J. Jaké jsou optimální hodnoty systolického tlaku u diabetiků ? Studie ACCORD Blood Pressure dokončena. Cor Vasa 2010; 52: 700-705.
- Widimský J. Hypertenze a ischemická choroba srdeční. Existuje J-křivka pro diastolický tlak? Cor Vasa 2006; 48: 345-50.
- Williams B, Lindholm L, Sever P. Systolic pressure is all that matters. Lancet 2008; 379: 2219-21.
- Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered ? A critical re-appraisal. J Hypertens 2009; 27: 923-34.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al for the INTERHEART Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries. (the INTERHEART study): case control study. Lancet 2004; 364: 266-73.

ESH stanovisko: léčba rezistentní HT stimulací baroreceptorů

Překlad stanoviska a komentář:
doc. MUDr. Jiří Ceral, Ph.D
Preventivní kardiologie, FN Hradec Králové
(Autorský kolektiv ESH: Gianfranco Parati, Juan Eugenio Ochoa, Carolina Lombardi)

Karotické baroreceptory hrají klíčovou roli v regulaci krevního tlaku. Snímají vzestup karotického transmurálního tlaku vzniklý vzestupem hodnot krevního tlaku. Výsledkem je nárůst eferentních barorecepčních nervových signálů směřujících do mozkového kmene, což vede k inhibici center sympatiku a aktivaci center parasympatiku. Důsledkem stimulace karotického baroreceptoru je potlačení centrálního vlivu sympatiku na srdce (pokles srdeční frekvence, práce myokardu a spotřeby kyslíku), na periferní cirkulaci (pokles tuhosti stěny velkých tepen a snížení cévního tonu v arteriolárním řečišti) a v ledvinách (snížení aktivity systému renin-angiotensin-aldosteron a zvýšení natriurézy a diurézy) *(Heusser 2010)*. Výsledkem je reflexní pokles krevního tlaku a srdeční frekvence, který je cílenou odpovědí na původní presorický stimul na baroreceptory. Tímto způsobem je udržována homeostáza. Zhoršená arteriální baroreflexní modulace kardiovaskulárního aparátu a/nebo přenastavení arteriálních baroreceptorů na perzistentně vysoké hodnoty krevního tlaku přispívá k chronické aktivaci sympatiku a sympato-vagální nerovnováze, která nakonec vede ke vzniku, progresi a udržování arteriální hypertenze *(Kuchel 1977)*. Kardiovaskulární dopady zhoršené funkce baroreflexu a významný vzestup tonu sympatiku charakterizující arteriální hypertenzi spolu stimulovaly v průběhu 20. století vývoj prvních přístrojů stimulujících baroreflex. Tyto přístroje byly určeny k léčbě rezistentní hypertenze, ale měly omezenou klinickou použitelnost. Nedávné významné pokroky zavedené do technologie nejnovějších stimulačních systémů baroreflexu, stejně jako pokrok v implantačních postupech, vedl k obnovenému zájmu o použití této intervenční strategie v léčbě rezistentní hypertenze.

Stimulační systémy a metodika implantace

Základem systému je programovatelný stimulátor, který vydává elektrické stimuly do oblasti karotických sinů. Tyto stimuly jsou vnímány centrálním nervovým systémem, jako kdyby byly způsobeny zvýšenými hodnotami krevního tlaku. Výsledkem je reflexní inhibice sympatiku, stimulace parasympatiku a následný reflexní pokles hodnot krevního tlaku.
Nejprve byla prokázána efektivita BAT v navození významného akutního poklesu krevního tlaku *(Carlsten 1958)*. Studie u nemocných s rezistentní hypertenzí potvrdily schopnost BAT poskytnout významný a setrvalý pokles krevního tlaku v delším časovém intervalu *(Schwartz 1967)*. Avšak technické a etické problémy limitovaly rozšíření původních prototypů BAT přístrojů a to i v rámci klinických studií. V průběhu let se objevila řada zlepšení v přístrojové technologii a tak mohly být vyvinuty menší a bezpečnější prototypy, které umožňovaly lokální bilaterální elektrickou stimulaci karotických nervů, čímž bylo předcházeno bolesti způsobené nedostatečně selektivní elektrickou stimulací tkání. Nové systémy (vyrobené společností CVRx, Minneapolis, Minnesota, USA) také umožňovaly externí programování frekvence a amplitudy radiofrekvenčním systémem. Tyto technické pokroky vedly společně s rozvojem chirurgických a anesteziologických postupů implantace k významnému poklesu výskytu a tíže nežádoucích příhod spojených s touto léčbou. Nedávno byl vyvinut menší přístroj pro jednostrannou stimulaci karotického nervu (Barostim neo™), což vedlo ke zjednodušení implantace bez oslabení účinnosti této léčby.

Krátkodobý a dlouhodobý efekt BAT na krevní tlak

Klinické studie u nemocných s rezistentní hypertenzí potvrdily účinnost nových BAT přístrojů stran poklesu krevního tlaku a srdeční frekvence bezprostředně po intervenci *(Smidli 2007, Lohmeier 2010)*. Korelace mezi velikostí akutního poklesu krevního tlaku a poklesem ukazatelů adrenergní aktivity (aktivity sympatických nervů kosterního svalstva – MSNA, plazmatické koncentrace noradrenalinu a spilloveru noradrenalinu) podporuje koncept, který tyto jevy vysvětluje poklesem centrálního tonu sympatiku v důsledku BAT *(Heusser 2010, Lohmeier 2010)*. BAT je také účinná v potlačení renální sympatické nervové aktivity (RSNA) se snížením plazmatických koncentrací reninu, zvýšením tlakové natriurézy a podporou vylučování sodíku. Mechanismy, které jsou zodpovědné za akutní účinky BAT, též vysvětlují dlouhodobé změny v regulaci krevního tlaku. Avšak po prolohovaném snížení krevního tlaku ztrácejí baroreceptory svoji schopnost dlouhodobě modulovat sympatickou aktivitu v důsledku fenoménu resetu baroreflexu. Ačkoliv tento fenomén původně vzbuzoval pochyby o dlouhodobé účinnosti BAT léčby, studie ukazují, že poklesy krevního tlaku, srdeční frekvence a dalších ukazatelů adrenergní aktivity navozené touto léčbou přetrvávají v čase *(Lohmeier 2010)*. Toto zjištění naznačuje, že adaptace CNS nesnižuje dlouhodobé sympatoinhibiční a hypotenzní účinky BAT. Navíc setrvalé

snížení RSNA a aktivity RAAS (které ve svém důsledku zvyšují vylučování sodíku a tlakovou natriurézu) *(Lohmeier 2005)* spojené s dlouhodobým použitím BAT, odporují hypotéze, že baroreflexně způsobené poklesy krevního tlaku mohou být v průběhu času neutralizovány zpětnovazebným působením ledvin.

Bezpečnost a účinnost BAT v léčbě rezistentní hypertenze: evidence z intervenčních studií

BAT vedla k významnému snížení hodnot krevního tlaku a zlepšení kontroly hypertenze bezprostředně po implantaci stimulátoru i v průběhu dalšího sledování *(Heusser 2010, Bisognano 2011, Scheffers 2010)*.

Ve studii RHEOS feasibility trial byla BAT účinná u pacientů nereagujících na léčbu mnohočetnou kombinací antihypertenziv *(Illig 2006)*, před propuštěním z nemocnice došlo k poklesu krevního tlaku o 41/21 mm Hg *(Illig 2006)*. Ve studii Device Based Therapy of Hypertension Trial (DEBuT-HT) byl krevní tlak v ambulanci snížen o 21/12 mm Hg po 3 měsících BAT (Scheffers 2008) a o 33/22 mm Hg po 2 letech sledování *(Scheffers 2010)*. V této studii byla léčba BAT schopná snížit 24hodinový krevní tlak při ABPM o 24/13 mm Hg (Scheffers 2010).

Doklady účinnosti BAT ve zlepšení dosažení kontroly krevního tlaku byly poskytnuty studií *Rheos PIVOTAL Trial (Bisognano 2011).*

V této studii ve srovnání se skupinou pacientů, kteří měli oddálenou BAT (tj. přístroj aktivován až za 6 měsíců po implantaci), dosáhli pacienti s časnou léčbou BAT (tj. aktivovaným přístrojem i v prvních 6 měsících po implantaci) častěji kontroly systolického krevního tlaku (tj. s TK ≤140 mm Hg) při vyšetření v ambulanci (42 % vs. 24 %). Přitom se však změny klinického krevního tlaku v průběhu 6 měsíců významně nelišily. Po 12 měsících sledování zhruba polovina pacientů v obou skupinách dosáhla krevního tlaku ≤140 mmHg *(Bisognano 2011)*. Důležité bylo, že byl v těchto studiích ukázán solidní bezpečnostní profil BAT bez významného nárůstu morbidity nebo nežádoucích účinků vztáhnutelných k elektrické stimulaci ať již v krátkodobém, či dlouhodobém horizontu. Pokud se nežádoucí příhody objevily, byly spíše důsledkem chirurgického zákroku či anestézie (lokální chirurgické komplikace, poškození nervu, stimulace přilehlých tkání), než vlastní BAT *(Bisognano 2011)*. Ačkoliv se v minulosti objevily pochyby stran vedlejších účinků BAT na renální funkce *(Scheffers 2010)*, post-hoc analýza studie Rheos Pivotal Trial ukázala, že mírné snížení glumerulární filtrace doprovázející pokles krevního tlaku v prvních 6 měsících BAT se dále nehorší v průběhu 12měsíčního sledování *(Almima 2013)*. Důležitým zjištěním jsou příznivé dopady BAT na srdce a jeho funkci a to vše bez poškození, remodelace nebo stenózy karotických tepen *(Sanchez 2010)*. Navíc studie zjišťující efekt BAT u rezistentních hypertoniků s kardiostimulátorem ukázaly, že BAT může být bezpečně použit bez interference s funkcí kardiostimulátoru *(Karunaratne 2011)*. Na druhou stranu není známo, zda je přístroj MRI kompatibilní, což by byla důležitá informace u pacientů s těžkou hypertenzí, kteří mohou v průběhu sledování utrpět CMP nebo TIA.

BAT vs. renální denervace a intenzifikovaná antihypertenzní léčba

Ačkoliv existují doklady podporující účinnost BAT v léčbě rezistentní hypertenze, jedná se o výkon vyžadující chirurgickou implantaci, která je prováděna v celkové anestézii. Tím je ovlivněna bezpečnost i snášenlivost této léčby pacientem. Nové přístroje se již implantují pouze na jednu stranu. I tak musí být případný přínos léčby zvažován v kontextu nutnosti operačního zákroku, potřeby pravidelných kontrol a výměn elektrického zdroje a ev. reimplantace v případě selhání přístroje. Z tohoto hlediska se zdála být výhodnou alternativou jiná minimálně invazivní procedura – renální denervace. U renální denervace (RDN) nekontrolované studie ukazovaly obdobné poklesy krevního tlaku a kontroly hypertenze jako v případě BAT. Avšak výsledky nedávno publikované studie SYMPLICITY HTN-3 (která byla zaslepená, kontrolovaná klamným výkonem) přesvědčivě ukázaly, že RDN nemá signifikantně větší efekt na klinický ani 24hodinový krevní tlak než klamná intervence, přičemž nedošlo k dosažení naplánovaného rozdílu mezi skupinami ve 24hodinovém systolickém krevním tlaku, což byly pouhé 2 mm Hg *(Bhatt 2014)*. Navíc výsledky nedávné malé studie zkoumající efekt RDN oproti klinické úpravě medikace u pacientů s pravou rezistencí na léčbu ukázaly horší výsledky RDN ve srovnání s optimalizací medikamentózní léčby *(Elmula 2014)*. Na pozadí těchto výsledků by měl být i reálný účinek BAT znovu prozkoumán v dobře naplánovaných studiích s klamnou intervencí. Stejně tak by měl být porovnán efekt BAT ve srovnání s optimalizací antihypertenzní léčby.

Podmínkou před zvažováním možnosti léčby pomocí BAT je potvrzení, zda-li se jedná o pravou rezistentní hypertenzi vyloučením příčin pseudorezistence. To vyžaduje současné použití nejen klinických kontrol, ale i monitorování mimo ambulanci (ABPM nebo HBPM) *(O'Brien 2013)*. Navíc před přistoupením k BAT je třeba vyloučit několik dalších možností zodpovědných za zvýšený krevní tlak: sekundární hypertenze, neadekvátní výběr či dávkování léků, současné používání léků interferujících s antihypertenzivy nebo nedostatečnou adherenci pacienta k léčbě. Vzhledem k probíhající diskuzi o reálném efektu RDN a nesouhlasném hodnocení efektu léčby klinickým měřením tlaku ve srovnání s monitorací mimo ambulanci *(Scheffers 2010b)*, je obecným požadavkem na všechny budoucí studie zaměřené na hodnocení efektu BAT kombinace měření tlaku v ambulanci i v denním životě (především pomocí ABPM) a to již na počátku a potom v průběhu studie.

Závěr:

Na základě dostupných dat lze konstatovat, že BAT může být u pacientů léčených pro rezistentní hypertenzi slibnou metodou ke zlepšení kontroly krevního tlaku a snížení množství podávaných antihypertenziv. Skutečná účinnost však musí být dále zkoumána za pomocí randomizovaných, placebem kontrolovaných longitudinálních studií, včetně hodnocení dopadů pro pacienty a za použití odpovídající metodologie při hodnocení reálné kontroly krevního tlaku.

Komentář k ESH stanovisku

doc. MUDr. Jiří Ceral, Ph.D.
Preventivní kardiologie, FN Hradec Králové

Stimulace baroreflexu nepochybně snižuje krevní tlak. To je možné ověřit u každého pacienta s implantovaným přístrojem. Po vypnutí přístroje tlak obratem stoupá, po zapnutí stimulace tlak naopak rychle klesá a to v závislosti na nastavené intenzitě stimulace. Tento jev je velkou výhodou v průběhu implantace, protože je možné v průběhu výkonu ověřit účinnost stimulace. Toto není možné například u renální denervace.

Nevýhodou značně limitující klinické využití stimulace baroreflexu je chirurgický výkon. Výkon je spojen s nemalým rizikem chirurgických komplikací (ranné komplikace; lokální poškození nervů s následnou parézou jazyka apod.). Krom toho u nejtěžších pacientů dochází k rychlému vyčerpání zdroje a vynuceným častým reimplantacím (i vícekrát do jednoho roku). Inovace v podobě pouze jednostranné implantace, která z principu nemůže být více účinná, není dle mého názoru řešením. V dokumentu ESH jsou značně eufemisticky interpretované výsledky studií se stimulátorem baroreflexu. Ve studii DeBUT bylo zařazeno 45 pacientů. Studie měla za cíl popsat změny po 3 měsících stimulace baroreflexu. Další data byla doplňková, vzniklá prodloužením sledování, které mělo především bezpečnostní důvody. Efekt ve 3. měsíci byl zhodnocen u 37, po 12 měsících u 26 a za 2 roky pouze u 17 pacientů z původních 45. Udávaný pokles průměrného 24hodinového tlaku při ABPM o 24/13 mm Hg byl nalezen až po 2 letech studie. Reálně to však byl výsledek u pouhých 8 pacientů! Ve 3. měsíci studie byl u 26 pacientů s validním výsledkem ABPM pokles průměrného 24hodinového tlaku pouze 6/4 mm Hg.

Studie PIVOTAL byla nešťastně koncipována. Bylo definováno 5 hlavních cílů, které byly navíc značně složité. Autoři dokumentu nezmínili, že studie z předem specifikovaných hlavních cílů dva rozhodující nesplnila. Nesplnila účinnost po 6 měsících stimulace, kdy se porovnával účinek ve skupině se zapnutým stimulátorem proti kontrolní skupině pacientů, kteří měli do té doby přístroj vypnutý. Ve skupině se zapnutou stimulací mělo pokles alespoň o 10 mm Hg 54 % pacientů, ve skupině s vypnutou stimulací to bylo 46% pacientů. To nepochybně není významný rozdíl. Dále nebyl splněn cíl stran periprocedurální bezpečnosti, čtvrtina pacientů měla komplikaci výkonu. Z těchto důvodů rozhodně nelze považovat výsledky za pozitivní pro metodu. Selhání studie PIVOTAL bylo dle mého názoru největší měrou zapříčiněno nízkou kvalitou implantací (42 center, průměrně cca 6 pacientů na centrum).
Stimulace baroreflexu je slibným konceptem, v současném technickém provedení se však klinické praxe nehodí.

LITERATURA

- Alnima T, de Leeuw PW, Tan FE, Kroon AA: Renal responses to long-term carotid baroreflex activation therapy in patients with drug-resistant hypertension. Hypertension 2013, 61(6):1334-1339.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M et al: A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. The New England journal of medicine 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1402670.
- Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, de Leeuw PW, Sica DA: Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. Journal of the American College of Cardiology 2011, 58(7):765-773.
- Bisognano JD, Kaufman CL, Bach DS, Lovett EG, de Leeuw P: Improved cardiac structure and function with chronic treatment using an implantable device in resistant hypertension: results from European and United States trials of the Rheos system. Journal of the American College of Cardiology 2011, 57(17):1787-1788.
- Carlsten A, Folkow B, Grimby G, Hamberger CA, Thulesius O: Cardiovascular effects of direct stimulation of the carotid sinus nerve in man. Acta physiologica Scandinavica 1958, 44(2):138-145.
- Elmula F, Hoffmann P, Larstorp AC: Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. Hypertension 2014.
- Heusser K, Tank J, Engeli S, Diedrich A, Menne J, Eckert S, Peters T, Sweep FC, Haller H, Pichlmaier AM et al: Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. Hypertension 2010, 55(3):619-626.
- Illig KA, Levy M, Sanchez L, Trachiotis GD, Shanley C, Irwin E, Pertile T, Kieval R, Cody R: An implantable carotid sinus stimulator for drug-resistant hypertension: surgical technique and short-term outcome from the multicenter phase II Rheos feasibility trial. Journal of vascular surgery 2006, 44(6):1213-1218.
- Karunaratne H, Muluk S, Papademetriou V, Park WM, Sample R, Irwin E: Implantation of a carotid baroreceptor stimulator in patients with pacemakers and hypertension. Pacing and clinical electrophysiology : PACE 2011, 34(3):354-356.
- Kuchel O, Genest J: A neurogenic origin of mild high-renin essential hypertension? The New England journal of medicine 1977, 297(4):222.
- Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Warren S, May PJ, Cunningham JT: Recent insights into the interactions between the baroreflexu and the kidneys in hypertension. American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology 2005, 288(4):R828-836.
- Lohmeier TE, Iliescu R, Dwyer TM, Irwin ED, Cates AW, Rossing MA: Sustained suppression of sympathetic activity and arterial pressure during chronic activation of the carotid baroreflex. American journal of physiology Heart and circulatory fysiology 2010, 299(2):H402-409.
- O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E et al: European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. Journal of hypertension 2013, 31(9):1731-1768.
- Sanchez LA, Illig K, Levy M, Trachiotis G, Shanley C, Irwin E, Jim J, Rossing M, Kieval R: Implantable carotid sinus stimulator for the treatment of resistant hypertension: local effects on carotid artery morphology. Annals of vascular surgery 2010, 24(2):178-184.
- Scheffers IJ, Kroon AA, Tordoir JH, de Leeuw PW: Rheos Baroreflex Hypertension Therapy System to treat resistant hypertension. Expert review of medical devices 2008, 5(1):33-39.
- Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJ, Mohaupt MG, Luft FC, Haller H, Menne J, Engeli S et al: Novel baroreflexu activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. Journal of the American College of Cardiology 2010, 56(15):1254-1258.
- Scheffers IJ, Kroon AA, de Leeuw PW: Carotid baroreflex activation: past, present, and future. Current hypertension reports 2010 b, 12(2):61-66.
- Schmidli J, Savolainen H, Eckstein F, Irwin E, Peters TK, Martin R, Kieval R, Cody R, Carrel T: Acute device-based blood pressure reduction: electrical activation of the carotid baroreflex in patients undergoing elective carotid surgery. Vascular 2007, 15(2):63-69.
- Schwartz SI, Griffith LS, Neistadt A, Hagfors N: Chronic carotid sinus nerve stimulation in the treatment of Essentials hypertension. American journal of surgery 1967, 114(1):5-15.
- Sloand JA, Illig KA, Bisognano JD: Improved control of resistant hypertension with device-mediated electrical carotid sinus baroreflex stimulation. J Clin Hypertens (Greenwich) 2007, 9(9):716-719.

Noclaud®

cilostazol

Noclaud® cilostazol

VÍCE KROKŮ BEZ BOLESTI[1]

- Léčba intermitentních klaudikací[1]
- Inhibitor PDE III s kombinovaným antiagregačním a vazodilatačním účinkem[1]
- Signifikantní prodloužení maximální vzdálenosti, kterou pacient ujde[1]

Zkrácená informace o přípravku: Noclaud 50 mg; Noclaud 100 mg, tablety
Složení: Jedna tableta obsahuje cilostazolum 50 mg nebo 100 mg. **Indikace:** K prodloužení maximální vzdálenosti, kterou mohou bez bolesti ujít pacienti s intermitentní klaudikací, kteří nemají klidové bolesti a známky nekrózy periferních tkání (onemocnění periferních tepen, stadium II podle Fontaina). Druhá linie léčby u pacientů, u nichž úprava životního stylu a další vhodné intervence nevedly k dostatečnému zlepšení symptomů intermitentní klaudikace. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka cilostazolu je 100 mg dvakrát denně. Cilostazol se užívá 30 minut před snídaní a večeří. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, těžká porucha funkce ledvin: clearance kreatininu ≤ 25 ml/min, středně těžká nebo těžká porucha funkce jater, městnavé srdeční selhání, těhotenství, pacienti se známou predispozicí ke krvácení, pacienti s komorovou tachykardií, komorovou fibrilací nebo multifokálními komorovými ektopickými rytmy v anamnéze, ať již s adekvátní léčbou nebo bez ní, pacienti s prodloužením intervalu QTc, pacienti s anamnézou závažné tachyarytmie, pacienti současně léčení dvěma nebo více antiagregancii nebo antikoagulancii, pacienti s nestabilní anginou pectoris, infarktem myokardu během posledních 6 měsíců nebo koronární intervencí v posledních 6 měsících. **Zvláštní upozornění:** Pacienti se zvýšeným rizikem závažných koronárních nežádoucích příhod v důsledku zvýšené srdeční frekvence musí být během léčby cilostazolem pečlivě sledováni. Pacienty je nutno upozornit, aby během léčby hlásili jakoukoli krvácivou epizodu nebo snadný vznik modřin. Při krvácení do sítnice je nutné podávání cilostazolu ukončit. Protože cilostazol má inhibiční účinek na agregaci krevních destiček, je možné, že při chirurgickém zákroku se při jeho užívání zvýší riziko krvácení. Pokud má pacient podstoupit elektivní chirurgický zákrok a antiagregační účinek u něj není nezbytný, je třeba přestat s podáváním cilostazolu 5 dní před zákrokem. **Interakce:** Při podávání cilostazolu spolu s jakýmkoli lékem, který způsobuje inhibici agregace krevních destiček, je nutná opatrnost. Je nutné v pravidelných intervalech sledovat dobu krvácení. Opatrnost je nutná u pacientů užívajících kombinaci cilostazolu a jakéhokoli antikoagulancia a rovněž je nutné časté monitorování, které by snížilo možnost krvácení. U pacientů, kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A4 nebo CYP2C19, je doporučena dávka cilostazolu 50 mg dvakrát denně. Při větším množství grapefruitové šťávy je možný klinicky významný účinek na cilostazol. Při podávání cilostazolu spolu se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem nebo se statiny metabolizovanými CYP3A4 je potřebná opatrnost. Při podávání induktorů CYP3A4 a CYP2C19 spolu s cilostazolem může být antiagregační účinek teoreticky pozměněn a musí být pečlivě monitorován. Při podávání cilostazolu společně s jakýmikoliv dalšími léky, které mohou způsobovat snížení krevního tlaku, je třeba dbát opatrnosti, vzhledem k možnosti dalších hypotenzních účinků s reflexní tachykardií. Cilostazol nesmí být podáván v těhotenství a nedoporučuje se jeho podání během kojení. **Nežádoucí účinky:** Časté: ekchymóza, edém (periferní, obličeje), anorexie, závrať, palpitace, tachykardie, angina pectoris, arytmie, komorové extrasystoly, rinitida, faryngitida, nauzea a zvracení, dyspepsie, flatulence, bolesti břicha, vyrážka, svědění, bolest na hrudi a astenie. **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení**: 28 (2× 14), 56 (4× 14) nebo 98 (7× 14) tablet v PVC/PVdC/Al blistrech, v krabičce s příbalovou informací. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** EGIS Pharmaceuticals PLC, Budapešť, Maďarsko. **Registrační čísla:** Noclaud 50 mg: 83/148/14-C, Noclaud 100 mg: 83/149/14-C.
Datum první registrace: 2. 4. 2014. **Datum revize textu:** 7. 6. 2014.

Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.
Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese firmy EGIS Praha spol. s.r.o.

Literatura: 1. SPC přípravku Noclaud®

EGIS Praha, spol. s r. o., Ovocný trh 1096 / 8, 110 00 Praha 1
Tel.: + 420 227 129 111, fax: + 420 227 129 199, www.egispraha.cz

EGIS

Diagnostika a léčba poruch dýchání ve spánku ve světle stanoviska ESH a novinek na sjezdu Evropské společnosti pro hypertenzi

MUDr. Tomáš Kára, Ph.D.[1,3], prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.[2], prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.[1]

[1]I. interní – kardioangiologická klinika, [2]II. interní klinika ICRC - FN u svaté Anny v Brně a LF MU
[3]Division of Cardiovascular Diseaes, Mayo Clinic and Mayo School of Medicine, Rochester, MN

Sjezd Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH), který se konal ve dnech 13.–16. června v Aténách potvrdil, že ESH věnuje stále důležitější pozornost významu poruch dýchání ve spánku v oblasti diagnostiky a léčby arteriální hypertenze. Tomuto faktu odpovídá rozsah přednáškových i posterových sekcí, zaměřených na tuto oblast. O významu této problematiky svědčí i skutečnost, že v rámci sjezdu vydala ESH zvláštní Scientific NewsLetter, který se zabýval otázkou významu léčby obstrukční spánkové apnoe u nemocných s rezistentní hypertenzí. Tento NewsLetter pochází z pera trojice renomovaných odborníků – Gianfranco Paratiho, Juana Ochoa a Caroliny Lombardi. Níže si dovolujme přinést hlavní informace obsažené v tomto dokumentu doplněné o vlastní zkušenosti s touto specifickou oblastí.

Obstrukční spánková apnoe (OSA) je stav, který je charakterizován opakovanými epizodami zástav proudění vzduchu ve spánku, způsobených kolapsem (zúžením, až úplným uzavřením) horních dýchacích cest během nádechu. Apnoické pauzy mají většinou délku trvání 10-30 sekund (někdy však i více než 1 minuta) a jsou provázeny signifikantním poklesem saturace kyslíku v arteriální krvi. Typicky bývá OSA nejfrekventovanější a nejtěžší v REM spánku, kdy dochází k přirozenému celkovému poklesu svalového tonu. Podle stupně závažnosti dělíme OSA na lehkou (5-14 zástav dechu za hodinu), středně těžkou (15-29 zástav dechu za hodinu) a těžkou (30 a více zástav dechu za hodinu). Příklad záznamu pacienta s těžkou OSA znázorňuje *Obrázek č. 1.*

Opakovaně bylo prokázáno, že obstrukční spánková apnoe je jednou z nejdůležitějších sekundárních příčin arteriální hypertenze. Její výskyt je spojen s vysokou prevalencí u závažných a rezistentních forem hypertenze (2,3). Současná doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze definují obstrukční spánkovou apnoi za jednu z příčin, která by vždy měla být brána v potaz v diagnostických a terapeutických schématech diagnostiky a léčby hypertenze, zejména rezistentní hypertenze (4,5). Zatím však stále zůstává otázkou, jestli účinná léčba obstrukční spánkové apnoe, například pomocí metody kontinuálního přetlaku v dýchacích cestách (Continuous Positive Airway Pressure – CPAP), může zlepšit kontrolu krevního tlaku, pokud je přidána k antihypertenzní medikaci.

Obstrukční spánková apnoe a hodnoty systémového krevního tlaku

Obstrukční spánková apnoe vede ke zvýšení krevního tlaku celou řadou mechanizmů. Nejdůležitější je aktivace sympatického nervového systému, která vzniká v důsledku aktivace periferních chemoreceptorů vlivem hypoxémie, a dále aktivací centrálních chemoreceptorů vlivem hyperkapnie, ke kterým dochází v období zástav dechu při OSA (6,8) – viz *Obrázek č. 1.* Další mechanizmy, které silně přispívají k aktivaci sympatiku, jsou: a) negativní nitrohrudní tlak během epizod OSA, b) takzvaná mikroprobuzení, kterými končí epizody spánkové apnoe a c) chronická spánková deprivace, která provází zejména těžší formy OSA. Současně s aktivací sympatického nervového systému OSA silně zvyšuje i hladiny cirkulujících katecholaminů.

Zpočátku je aktivace sympatiku patrná pouze v noci, není-li však OSA zavčas rozpoznána a léčena, v průběhu měsíců dochází celou řadou mechanizmů ke vzestupu hodnot aktivace sympatiku i během dne. Aktivace sympatiku vede k vzestupu srdeční frekvence, srdečního výdeje, periferní vaskulární rezistence, aktivaci neurohumorálních mechanizmů, aktivaci cytokinů, proinflamatornímu, prokoagulačnímu a protrombogennímu stavu a vzniku inzulinové a leptinové rezistence. OSA způsobuje těžkou dysfunkci autonomního nervového systému, narušuje kardiovaskulární variabilitu, zhoršuje endoteliální dysfunkci, poddajnost srdeční a cévní stěny a oxidační stress. Vysoká aktivace sympatiku v důsledku OSA je provázena silným vzestupem aktivity systému renin-angiotenzin-aldosteron. Kombinovaným působením těchto faktorů vede OSA rovněž k proliferačnímu efektu, který způsobuje hypertrofii myokardu i svaloviny cévní stěny a současně zvyšuje obsah vaziva v obou těchto strukturách. Společným působením těchto mechanizmů vede OSA k elevaci hodnot systémového krevního tlaku, k rozvoji metabolického syndromu a k řadě dalších kardiovaskulárních a metabolických abnormalit.

Pokud vezmeme v potaz šíři negativních dopadů OSA na organizmus, není překvapující zjištění, že řada studií prokázala přímou závislost mezi závažností OSA a rizikem vzniku hypertenze či mezi závažností OSA a výší krevního tlaku. OSA je tak prokázaným nezávislým rizikovým faktorem hypertenze. OSA se typicky vyskytuje u pacientů s noční hypertenzí (krevní tlak v noci často přesahuje hodnoty nad 200/100 mm Hg) a u hypertoniků s porušenou cirkadiální variabilitou hodnot TK – „non-dipperů" (2,3). Zjištěná noční hypertenze a non-dipping jsou tak jednoduchými důležitými parametry, které mohou lékaře upozornit na přítomnost OSA.

Velmi vysoký výskyt nediagnostikované OSA byl popsán u pacientů s rezistentní hypertenzí, kde je OSA přítomna až u 80 % pacientů(9). Tato závažná zjištění data potvrzují i naše vlastní zkušenosti, získané vyšetřováním poruch dýchání ve spánku u skupiny rezistentních hypertoniků v Kardiovaskulárním spánkovém výzkumném centru ICRC. OSA byla v našem souboru přítomna u 70 % pacientů, přičemž 30 % pacientů mělo velmi těžkou formu dosud nediagnostikované OSA.

Účinek léčby kontinuálním pozitivním přetlakem v dýchacích cestách u nemocných s hypertenzí a obstrukční spánkovou apnoí

Logicky se proto naskýtá úvaha, že včasná a správná diagnostika a léčba OSA by měla zlepšit kontrolu krevního tlaku u hypertoniků, zejména pak u hypertenze rezistentní k léčbě. Pro tento postup nalézáme oporu v řadě experimentálních dat. Zatím nejúčinnější formou léčby OSA je léčba pomocí CPAP. V případě, že je léčba pomocí CPAP správně indikována a implementována, vede to nejen ke zlepšení klinických symptomů, ale i ke zlepšení mnoha patofyziologických odchylek, které OSA způsobuje (1).

Bylo prokázáno, že léčba OSA formou CPAP vede k poklesu aktivity sympatiku měřené pomocí mikroneurografie, a to jak v nočních, tak i denních hodinách. Současně zlepšuje další důležité aspekty autonomní regulace krevního oběhu, např. baroreflexní senzitivitu srdeční frekvence. Rovněž dochází ke zlepšení endoteliální dysfunkce, poddajnosti cévní stěny a snížení oxidativního stresu.

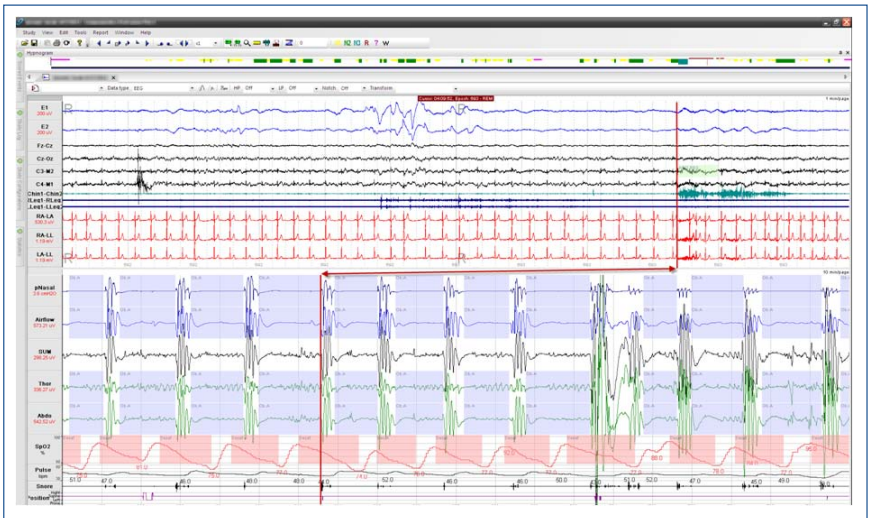
Přes tyto příznivá a nadějná experimentální data zkušenosti z klinického výzkumu i klinické praxe poskytují rozporuplné výsledky. Opakovaně bylo prokázáno, že léčba CPAP vede k signifikatnímu poklesu krevního tlaku. Avšak řada prospektivních studií i provedených meta-analýz, hodnotících efekt léčby CPAP, hlásí pokles hodnot systolického i diastolického krevního tlaku získaných pomocí ambulantního monitoringu krevního tlaku pouze o 1-2 mm Hg. Tato data platí jak pro 24hodinový průměr, tak pro průměrné hodnoty denního i nočního tlaku získané při ambulantním monitoringu (2,3). Je však třeba uvést, že účinek léčby CPAP na hodnoty krevního tlaku vykazoval výrazně lepší výsledky u některých podskupin pacientů. Zejména se jednalo o pacienty s těžšími formami OSA (10) a o pacienty s rezistentní hypertenzí (11). U obou skupin pacientů vedla léčba pomocí CPAP ke klinicky významné redukci hodnot krevního tlaku, a to jak v nočních, tak v denních hodinách, a rovněž i při celkovém 24hodinovém průměru.

Klíčový význam pro účinek terapie CPAP mohou mít i vstupní hodnoty krevního tlaku a délka trvání léčby CPAP. Dernaika a spoluautoři ve své práci hodnotili účinnost jednoroční léčby CPAP na kontrolu krevního tlaku u různých skupin hypertoniků. Zjistili, že léčba CPAP měla jen malý účinek u pacientů s dobře kontrolovanými vstupními hodnotami krevního tlaku (12). Naproti tomu u pacientů s rezistentní hypertenzí vedla léčba CPAP po dvanácti měsících ke klinicky významnému poklesu hodnot krevního tlaku (12).

Zajímavých výsledků dosáhl rovněž Chirinos, když zjistil, že u obézních pacientů se středně těžkou a těžkou OSA vedla léčba CPAP kombinovaná s redukcí hmotnosti k poklesu systolického krevního tlaku v průměru o 14 mm Hg (13). Výsledky jeho práce uveřejnil v letošním roce časopis *New England Journal of Medicine*.

V mnoha provedených studiích rovněž nebyly zohledněny další dva faktory, které zásadním způsobem mohou ovlivnit úspěšnost léčby CPAP. Jedná se o správnou titraci tlaku vzduchu použitou pro ventilaci při léčbě CPAP, a dále o adherence pacienta k léčbě. Opakovaně bylo prokázáno, že suboptimální titrace výrazně snižuje antihypertenzní efekt léčby CPAP (14).

Adherenci pacienta k léčbě pak limituje zejména skutečnost, že CPAP je mechanická forma terapie, u které musí pacient použít obličejovou nebo nosní masku, čímž vzniká jistá forma dyskomfortu. Proto je adherence k léčbě nižší zejména u pacientů, kteří nemají typické průvodní symptomy OSA (nadměrná únava, denní spavost, časté noční buzení, atd). Řada studií ukázala, že aby mohla léčba CPAP účinně ovlivnit hodnoty krevního tlaku, musí tato léčba:



Obr. 1 Záznam z polysomnografického vyšetření s typickou ukázkou nálezu těžké obstrukční spánkové apnoe u pacienta s rezistentní hypertenzí. Zatímco v kanálech pNasal a Airflow je téměř isoelektrická linie, dokumentující zástavu proudění vzduchu v dýchacích cestách, v signálech z dýchacích pásů z hrudníku – Thor – a břicha – Abdo - je vidět vystupňované dechové úsilí - pokus o nádech při uzavřených dechových cestách, kterým vzniká vysoce negativní nitrohrudní tlak. Typicky má průběh signálů z břišních a hrudních pásů opačnou amplitudu, což je patognomické pro diagnostiku obstrukční spánkové apnoe. Epizody obstrukční spánkové apnoe jsou provázené těžkým poklesem saturace kyslíku v krvi (pokles saturace kyslíku až k hladině 75 %). Délky trvání apnoických paus (zástav dechu) dosahují několika desítek sekund. Ze záznamu je evidentní, že téměř ¾ měřené doby je u pacienta zastavené dýchání. Malá rezerva kyslíku v krvi způsobuje velmi rychlé a těžké desaturace v průběhu epizod OSA, které jsou silným stimulem k aktivaci sympatiku. Převzato z publikace[17]

Vysvětlivky popisu jednotlivých kanálů:
E1 a E2: elektrookulogram levého a pravého oka, Fz-Cz, Cz-Oz, C3-M2, C4-M1: elektroencefalogram, Chin1-Chin2: submentální elektromyogram, RLeg1-RLeg2: elektromyogram pravé nohy (m. tibialis anterior), LLeg1-LLeg2: elektromyogram levé nohy (m. tibialis anterior), RA-LA: elektrokardiogram reprezentující I. EKG svod, RA-LL: elektrokardiogram reprezentující II. EKG svod, LA-LL: elektrokardiogram reprezentující III. EKG svod, pNasal: proud vzduch z nazální tlakové kanyly
Airflow: teplotní kanál proudu vzduchu z oronazálního termočlánku, SUM: kalibrovaný součet úsilí hrudníku (Thor) a břicha (Abdo), Thor: respirační pohyby hrudníku snímané metodou indukční plethysmografie, Abdo: respirační pohyby břicha snímané metodou indukční plethysmografie, SpO_2: saturace hladiny kyslíku v krvi, Pulse: aktuální hodnota srdečního pulsu, Snore: mikrofon zaznamenávající přítomnost chrápání, Position: zaznamenává polohu trupu těla (pravý bok, záda, levý bok, břicho), Light: světelný senzor ve spánkové laboratoři

a) trvat dostatečně dlouho
b) pacient musí léčbu užívat dostatečné množství hodin během spánku a
c) efekt léčby by měl být hodnocen ambulantním monitoringem krevního tlaku.

Pokud jsou tyto klíčové podmínky dodrženy, potom CPAP může vést k úspěšnému zlepšení kontroly krevního tlaku. To potvrzují studie u nemocných s OSA a rezistentní hypertenzí, kde léčba OSA pomocí CPAP aplikovaná po dobu alespoň 3 měsíců a minimálně 5,8 hodin během spánku vedla k signifikantnímu poklesu hodnot krevního tlaku (15). *Profesor Parati a spoluautoři* uzavírají svůj článek konstatováním, že je potřeba nových studií, které budou používat srovnatelnou a správnou metodologii, zejména pokud se týká účinné titrace CPAP, dostatečné compliance pacienta k léčbě, hodnocené dobou, kdy během spánku skutečně CPAP terapii používá a použitím 24hodinového ABPM pro hodnocení změn krevního tlaku.

S těmito závěry se plně ztotožňujeme. Z vlastních zkušeností bychom pak chtěli uvést, že z léčby CPAP profitují zejména:

- mladší hypertonici,
- těžší hypertonici,
- pacienti se středně těžkými až těžkými formami OSA (apnea/hypopnea index >15 událostí za hodinu) a
- pacienti s vyšší formou vzdělání.

Pro úspěch léčby je nezbytné:

- správně edukovat pacienta – vysvětlit mu podstatu onemocnění OSA a důležitost léčby OSA vzhledem k jeho základnímu kardiologickému onemocnění. Tento bod je nenahraditelný a podle našich zkušeností hraje pro úspěch léčby naprosto klíčovou roli,
- stanovit správně typ a závažnost spánkové apnoe,
- provést správně titraci nastavení parametrů ventilace, zejména tlaku CPAP přístroje. Titrace by podle našich zkušeností měla být vždy prováděna pomocí plnohodnotné polysomnografie,
- dostatečně dlouhé působení léčby – u řady pacientů jsme pozorovali první efekt na pokles krevního tlaku až po půl roce léčby a
- správné a pravidelné užívání léčby pacientem – souvisí s edukací pacienta. Doba užívání CPAP by neměla klesnout pod šest hodin denně.

Vzhledem k tomu, že odpor dýchacích cest v průběhu noci i jednotlivých dní může u každého jednotlivého pacienta kolísat, výhodou se zdají být tzv. Auto-CPAP přístroje, které díky vyspělým řídícím obvodům dokáží dynamicky měnit tlakové parametry léčby CPAP podle aktuálních potřeb pacienta. Další informace o diagnostice a léčbě spánkové apnoe u nemocných s hypertenzí lze získat například v následujících publikacích naší skupiny (16–19).

Všechny tyto potřeby však mohou zabezpečit pouze vysoce specializovaná centra. Vědomi si těchto skutečností, založili jsme na našem pracovišti Kardiovaskulární spánkové centrum, které se programově věnuje diagnostice a léčbě poruch dýchání ve spánku u nemocných s onemocněním kardiovaskulárního systému. Jde o první pracoviště v České republice a jedno z prvních Evropě. Jsme přesvědčeni o tom, že diagnostika a léčba poruch dýchání ve spánku je integrální součástí moderních kardiologických pracovišť. Tento směr potvrzuje i *NewsLetter profesora Paratiho a kolegů,* s jehož obsahem jsme měli tu čest vás seznámit.

Poděkování

Podpořeno Evropským regionálním fondem pro obnovu a rozvoj

Projekt FN USA-ICRC
(č. CZ.1.05/1.1.00/02.0123) a grantem IGA MZ ČR číslo NT11401-5/2011.

LITERATURA

1. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C. Device Based Strategies for the Management of Resistant Hypertension: Role of Carotid Baroreceptor Stimulation and Continuous Positive Air Pressure Ventilation Scientific Newsletter of European Society of Hypertension: Update on Hypertension Management 2014;15(58):2.
2. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. J Hypertens. Apr 2012;30(4):633-646.
3. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. Eur Respir J. Mar 2013;41(3):523-538.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. Dec 2003;42(6):1206-1252.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. Jul 2013;34(28):2159-2219.
6. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J Clin Invest. Oct 1995;96(4):1897-1904.
7. Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflexes--physiology and clinical implications. Acta Physiol Scand. Mar 2003;177(3):377-384.
8. Mansukhani MP, Kara T, Caples SM, Somers VK. Chemoreflexes, sleep apnea, and sympathetic dysregulation. Curr Hypertens Rep. Sep 2014;16(9):476.
9. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. J Hypertens. Dec 2001;19(12):2271-2277.
10. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. Circulation. Jan 7 2003;107(1):68-73.
11. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. Eur Respir J. Feb 2003;21(2):241-247.
12. Dernaika TA, Kinasewitz GT, Tawk MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. Apr 15 2009;5(2):103-107.
13. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. N Engl J Med. Jun 12 2014;370(24):2265-2275.
14. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. Lancet. Jan 19 2002;359(9302):204-210.
15. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. J Hypertens. Oct 2010;28(10):2161-2168.
16. Souček M, Kára T. Klinická patofyziologie hypertenze led. Prague: Grada Publishing; 2002.
17. Kára T, Souček M, Vítovec J. Spánková apnoe a hypertenze. In: Widimský J, ed. Arteriální hypertenze - současné klinické trendy XII. XII ed. Praha: Triton; 2014.
18. Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. Hypertension. Feb 2014;63(2):203-209.
19. Kara T, Konecny T, Somers V. Sleep Apnea and Cardiac Disease. In: Murphy JG, Lloyd MA, eds. Mayo Clinic Cardiology. IVth Edition ed. Rochester: Mayo Clinic Scientific Press; 2014:in press.

Aktualizované stanovisko České společnosti pro hypertenzi k provádění renálních denervací u rezistentní hypertenze

prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.[1], prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.[2], prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.[3]

[1]*Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni, a Fakultní nemocnice Plzeň*

[2]*Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Ústřední vojenská nemocnice Praha, Interní klinika; Synlab Czech s.r.o., Nefrologická ambulance Praha*

[3]*Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, a Všeobecná fakultní nemocnice Praha*

Na jaře roku 2012 bylo vydáno společné odborné stanovisko České kardiologické společnosti (ČKS) a České společnosti pro hypertenzi (ČSH) k provádění katetrizačních renálních denervací (RDN) v České republice (1). V té době byla publikována jediná studie, v níž nemocní byli randomizováni na léčbu pomocí RDN nebo na konzervativní postup – Symplicity HTN-2 (2). Ta sice prokázala pokles krevního tlaku (TK) v intervenované skupině, ale byla kritizována kvůli řadě nedostatků, především kvůli malému souboru (52 jedinců podstoupilo RDN) a také kvůli zařazovacím kritériím (nebylo soustavně prováděno ambulantní monitorování TK (AMTK), otázka compliance pacientů k farmakologické léčbě byla zcela opomenuta a nebylo jasné, zda nemocní byli dostatečně vyšetřeni k vyloučení sekundární hypertenze). Proto české stanovisko zaujalo spíše zdrženlivý přístup k indikování RDN.

V letošním roce byly zveřejněny výsledky zásadní studie Symplicity HTN-3 (3), která je dosud největší prospektivní randomizovanou studií s RDN u nemocných s rezistentní hypertenzí. Jejím primárním cílem bylo vyhodnotit změny v systolickém TK měřeném v ordinaci za šest měsíců po renální denervaci a sledovat výskyt závažných komplikací v prvním měsíci po výkonu. Věkový průměr 535 zařazených pacientů byl 57 roků, ženy tvořily 39 %. Průměrný systolický TK v ordinaci při zařazení byl 180 mm Hg a průměrná hodnota při 24hodinovém AMTK byla 159 mm Hg. Nemocní byli na stabilní farmakoterapii: užívali diuretika (99,8 %), beta-blokátory (86 %), inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (46 %), blokátory AT1 receptoru pro angiotensin II (51 %) a antagonisty mineralokortikoidních receptorů (25 %). Třetina souboru byla randomizována ke klamavé proceduře („sham procedure“), při níž jim byla provedena renální arteriografie, ale bez RDN; tato skupina sloužila jako kontrolní. U zbývajících dvou třetin nemocných (364 zařazených osob) byla provedena RDN. V této kontrolované a dobře provedené studii RDN neměla větší účinek na TK než klamavá procedura. Průměrné snížení systolického TK za šest měsíců bylo 14,1 ± 24,0 mm Hg po RDN ve srovnání s 11,7 ± 26,0 mm Hg po klamavém výkonu ($p = 0,26$). Průměrná hodnota snížení systolického TK při 24-hod AMTK byla po RDN 6,8 ± 15,1 mm Hg ve srovnání s 4,8 ± 17,3 mm Hg po klamavém výkonu; průměrný rozdíl 2 mm Hg opět nedosáhl statistické významnosti pro superioritu RDN ($p = 0,98$), a to jak v denním systolickém TK ($p = 0,52$), tak v nočním systolickém TK ($p = 0,06$), a také nebyl významný rozdíl ve 24hodinovém průměru srdeční frekvence mezi denervovanými a nedenervovanými pacienty ($p = 0,94$). Rovněž nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve výskytu závažných komplikací.

Tato data jsou různě interpretována, spekuluje se například, že RDN byla v některých z 87 participujících center prováděna technicky nedokonale a že příčinou neúspěchu je nedostatečná denervace. Je obtížné toto zpětně posuzovat, ale je jisté, že výsledky studie Symplicity HTN-3 jsou kompletně negativní a že není v současné době žádný důvod k zavádění RDN do rutinní klinické praxe.

Tento závěr je podpořen i nedávnými výsledky renální denervace z 10 evropských hypertenzních pracovišť včetně centra ve VFN v Praze (4). Pouze v menšině případů došlo k normalizaci krevního tlaku po denervaci. AMTK potvrdilo jen malý pokles krevního tlaku po denervaci, který mohl zahrnovat i efekt regrese k průměru (4).

V České republice byla metoda renální denervace (RDN) zavedena na několika pracovištích a výkony byly prováděny většinou v rámci klinických studií, z nich byla nejdůležitější studie PRAGUE-15 (5). V této otevřené prospektivní randomizované multicentrické studii se srovnával účinek RDN (katetry Symplicity) s intenzifikovanou medikamentózní léčbou včetně spironolaktonu (pokud byl tolerován) u pacientů s rezistentní hypertenzí. U všech pacientů před vstupem do studie byla podrobným vyšetřením vyloučena sekundární hypertenze a ověřena dobrá compliance k léčbě stanovením hladin antihypertenziv. Primárním cílovým ukazatelem byla změna hodnot systolického a diastolického TK získaného pomocí 24hodinového AMTK po 6 měsících léčby. Po zveřejnění výsledků studie SYMPLICITY-HTN 3 byla studie PRAGUE-15 předčasně ukončena. Celkem se studie účastnilo 106 osob (52 s provedenou denervací, 54 jen konzervativně léčených). Výsledky studie Prague-15 prokázaly srovnatelný pokles 24 hod. TK po denervaci a po intenzifikované antihypertenzní léčbě. Hlavní výsledky studie Prague-15 byly prezentovány na letošním kongresu Evropské společnosti pro hypertenzi a jsou v současné době připravovány k publikaci.

V nedávné menší norské studii byli pacienti s potvrzenou rezistentní hypertenzí pomocí AMTK a ověřenou compliancí (požití antihypertenziv v přítomnosti zdravotníka) randomizováni do větve s provedenou RDN za použití katetrů Symplicity (n = 9) či intenzifikovanou farmakologickou léčbou (n = 10) (6). Studie byla předčasně zastavena díky významnějšímu poklesu TK u konzervativně léčených osob. Zjevnou slabinou této studie je však malý počet zařazených probandů.

RDN vede k velké variabilitě antihypertenzního účinku, jak dokládá nedávná holandská studie (7). Zatímco někteří pacienti reagují mírným poklesem TK, u některých se TK buď nemění nebo dokonce narůstá. Nedostatečný pokles TK po RDN by mohl být vysvětlen absencí změn reninu.

V letošním roce byla publikována první významnější studie používající odlišnou techniku, a to multielektrodovou radiofrekvenční ablaci systému EnligHTN (8). Jde o 12měsíční sledování 46 nemocných s rezistentní hypertenzí po provedené RDN. Během této doby došlo k výraznému poklesu systolického TK jak v ordinaci (27 mm Hg), tak během AMTK (11 mm Hg) a při domácím měření TK (11 mm Hg) a bezpečnost metody v uvedeném časovém horizontu byla dobrá. Tato metoda se tedy jeví jako technicky přijatelná, ale zmíněná studie neměla kontrolní skupinu a je opět třeba vyčkat dalších výsledků. V současné době jsou studovány další metody denervace, zejména použití ultrazvuku, ale data kontrolovaných studií nejsou k dispozici.

Odborné stanovisko ČKS a ČSH z roku 2012 (1) konstatuje, že „do té doby, než další a/nebo větší randomizované studie potvrdí (či nepotvrdí) slibné výsledky počátečních studií, smějí být renální denervace prováděny výhradně jako součást určitých výzkumných protokolů schválených etickými komisemi. Není etické prosazovat tuto metodu již dnes (na počátku roku 2012) jako standardní (osvědčenou) součást léčby hypertoniků. Každý pacient musí být informován o tom, že renální denervace je stále ve fázi klinického výzkumu." V současné době, tj. ve druhé polovině roku 2014, je toto stanovisko stále platné a výsledky studie Symplicity HTN-3 a řady dalších podporují výše uvedený postoj, že RDN má být prováděna výhradně jako výzkumná metoda. Je třeba mít také na paměti, že rezistentní hypertenze vyžaduje velmi pečlivý klinický přístup, zejména analýzu léčby, provedení AMTK, ověření adherence k farmakologické léčbě a vyloučení sekundární hypertenze. Je tak zřejmé, že případné provádění RDN by mělo být vyhrazeno jen pro specializovaná hypertenzní centra, schopná provést potřebnou preselekci pacientů (9,10). Jen u menšiny pacientů s původně rezistentní hypertenzí se po důkladném vyšetření potvrdí pravá rezistence k farmakologické léčbě (9,10). Pokud není podrobné vyšetření realizováno, je nevhodné uvažovat o jakékoli intervenční léčbě. V dalším výzkumu RDN se jeví přínosné, aby příští studijní protokoly jen neopakovaly to, co již bylo provedeno, ale hledaly nové přístupy, a to buď po stránce technické (modernější ablační techniky), nebo z hlediska indikací, protože kromě rezistentní hypertenze existují další stavy spojené se zvýšenou sympatickou aktivitou, jako jsou např. syndrom spánkové apnoe, recidivující srdeční selhání nebo inzulinová rezistence.

Velká zdrženlivost v provádění RDN je namístě také proto, že nedávno byla publikována data získaná pomocí optické koherentní tomografie se schopností vysokého rozlišení (10–15 μm); ta ukazují, že po provedené RDN vznikají v ledvinném řečišti morfologické změny, které nejsou patrné při běžném angiografickém vyšetření (11). Jde o difuzní změny renální tepny–endoteliální edém, spazmy, zúžení tepenného průsvitu a tvorbu trombů v místě ablace. Nakolik jsou tyto změny významné v dlouhodobém horizontu, není zatím známo.

LITERATURA

1. Widimský P, Filipovský J, Widimský J Jr, Branny M, Monhart V, Táborský M. Odborné stanovisko České kardiologické společnosti a České společnosti pro hypertenzi k provádění katetrizačních renálních denervací (RDN) v České republice. Hypertenze a Kardiovaskulární prevence, č. 1/2012, str. 5-9; Cor et Vasa 2012; 54: 155-159.
2. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment – resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet 2010; 376: 1903–9.
3. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al., on behalf of the SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med 2014; 370: 1393-1401.
4. Persu A, Jin Y, Azizi M, et al., on behalf of the European Network COordinating research on Renal Denervation (ENCOReD). Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. J Human Hypertension 2013; 28: 150-6.
5. Toušek P, Widimský J jr, Rosa J, et al. Catheter-based renal denervation versus intensified medical treatment in patiens with resistant hypertension: Rationale and design of a multicenter randomised study - Prague-15. Cor et Vasa 2014; 56: e235-e239.
6. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment--resistant hypertension. Hypertension 2014; 63: 991-9.
7. Ezzahti M, Moelker A, Friesema ECH, et al. Blood pressure and neurohormonal responses to renal nerve ablation in treatment-resistant hypertension. J Hypertension 2014; 32: 135–141.
8. Papademetriou V, Tsioufis CP, Sinhal A, et al. Catheter-Based Renal Denervation for Resistant Hypertension: 12-Month Results of the EnligHTN I First--in-Human Study Using a Multielectrode Ablation System. Hypertension 2014; 64: 565-72
9. Persu A, Jin Y, Baelen M., et al., on behalf of the European Network Coordinating research on REnal Denervation (ENCOReD) Consortium. Eligibility for renal denervation. Experience at 11 European Expert Centers. Hypertension 2014; 63: 1319-1325.
10. Rosa J, Zelinka T, Petrák O, et al. Importance of thorough investigation of resistant hypertension before renal denervation: should compliance to treatment be evaluated systematically? J Human Hypertension 2014, doi: 10.1038/jhh.2014.3.
11. Templin Ch, Jaguszewski M, Ghadri JR, et al. Vascular lesions induced by renal nerve ablation as assessed by optical coherence tomography: pre- and post--procedural comparison with the Simplicity® catheter system and the EnligHTN™ multi-electrode renal denervation catheter. Eur Heart J 2013; Eur Heart J 2013; 34: 2141-8.

Studie PARADIGM-HF možná změní léčbu srdečního selhání

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.[1], prof. MUDr. Špinarová Lenka, Ph.D.[2], prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.[2]

[1]Interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice Brno, LF MU a ICRC Brno
[2]Interní kardio-angiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, LF MU Brno

Ve dnech 30. 8. až 3. 9. 2014 se v Barceloně konal Evropský kardiologický kongres a jedním z vrcholů byly dlouho očekávané výsledky studie PARADIGM-HF.

Pro léčbu srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí byly od roku 1987 základním kamenem léčby inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE-I). V dlouhodobém sledování ve studii SOLVD prokázal enalapril snížení rizika úmrtí o 16 %. Další studie u pacientů se srdečním selháním prokázaly účinnost na snížení mortality pro betablokátory a blokátory aldosteronu, které se tak staly dalšími lékovými skupinami mající tvrdá data. Novým lékem, který byl podáván u pacientů se srdečním selháním a ukázal pozitivní výsledky v ovlivnění mortality je LCZ696. Jedná se o látku, která se skládá ze sacubitrilu (AHU377), což je inhibitor neprilysinu a blokátoru receptoru II pro angiotenzin 1(ARB) valsartanu. Neprilysin je neutrální endopeptidáza, která degraduje několik vasoaktivních peptidů, zejména natriuretické peptidy, bradykinin a adrenomedulin. Inhibicí neprilysinu se tak zvyšují vasodilatační látky, které jsou kontraregulační oproti negativním vasokonstrikčním látkám. Kombinovaný účin blokády degradace natriuretických peptidů a současně inhibice renin angiotenzinového systému by tak mohla přinést další prospěch pro pacienty se srdečním selháním. Předchozí studie, které užívaly inhibitory neprilysinu s ACE inhibitorem, vykazovaly vyšší výskyt angioedému (studie s omapatrilátem OVERTURE). Kombinace inhibitoru neprilysinu s ARB má teoretický předpoklad, že výskyt angioedému nebude vyšší.

Studie PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial) sledovala podávání LCZ696 oproti enalaprilu. Zahrnula pacienty se srdečním selháním NYHA II-IV, s ejekční frakcí pod 40 %, kteří měli hladinu BNP nad 150 pg/ml nebo NT-proBNP nad 600 pg/ml. Pokud byli pacienti hospitalizovaní v posledních 12 měsících, byla požadována hodnota BNP nad 100 pg/ml a NT-pro BNP nad 400 pg/ml.

Studie probíhala v letech 2009 – 2012 ve 47 zemích, 1043 centrech a u 10 521 pacientů. Celkově bylo zařazeno 4 187 pacientů na léčbu LCZ696 a 4 212 na léčbu enalaprilem. 2 079 nesplnilo kriteria pro zařazení 43 nemocných bylo randomizováno nesprávně.

Před vlastní randomizací do dvojitě slepé studie byli nejprve pacienti převe-deni ze svého stávajícího ACE inhibitoru nebo ARB na enalapril v dávce 2x 10 mg po dobu 2 týdnu. Dále následovala fáze s podáváním LCZ696 po dalších 4–6 týdnů. Teprve po této vstupní fázi byli pacienti randomizováni do vlastní studie, která byla dvojitě slepá, randomizovaná a srovnávala LCZ696 v dávce 2x 200 mg oproti enalaprilu 2x 10 mg. Charakteristiku nemocných ukazuje *Tabulka 1*. Léčba studijním lékem byla přerušena u 746 (17,8 %) nemocných a u 833 (19,8 %) nemocných léčených enalaprilem. 11 nemocných na LCZ696 a 9 nemocných na enalaprilu bylo ztraceno. Průměrná doba sledování byla 27 měsíců. Hlavní výsledky ukazuje *Tabulka 2*.

Tabulka 1: Charakteristika pacientů

Charakteristika	LCZ696 (n = 4187)	Enalapril (n = 4212)
Věk (roky)	63,8 ± 11,5	63,8 ± 11,3
Pohlaví ženy – počet (%)	879 (21,0)	953 (22,6)
Systolický krevní tlak (mm Hg)	122 ± 15	121 ± 15
Tepová frekvence (tepy/min)	72 ± 15	73 ± 12
Ischemická choroba srdeční – počet (%)	2506 (59,9)	2530 (60,1)
Ejekční frakce levé komory (%)	29,6 ± 6,1	29,4 ± 6,3
Medián BNP (pg/ml)	255	251
Medián NT pro BNP (pg/ml)	1 631	1 594
Hypertenze – počet (%)	2 969 (70,9)	2 971 (70,5)
Diabetes – počet (%)	1 451 (34,7)	1 456 (34,6)
Fibrilace síní – počet (%)	1 517 (36,2)	1 574 (37,4)

Z tabulky je patrné, že primární cíle vyzněly vysoce statisticky významně ve prospěch LCZ696 a to jak pro složený cíl kardiovaskulární úmrtí a první hospitalizace pro srdeční selhání ($p < 0,001$), tak pro oba jednotlivé podcíle, tedy pro kardiovaskulární mortalitu ($p < 0,001$), tak pro první hospitalizace pro srdeční selhání ($p < 0,001$). Statistiky významně byla nižší i celková mortalita ($p < 0,001$). Naopak pokles renálních funkcí a nový výskyt fibrilace síní byl v obou skupinách podobný.

Z podskupinových analýz, nebyl zásadní rozdíl pro kardiovaskulární úmrtí podle věku či pohlaví a rasy.

Nebyl ani rozdíl podle NYHA klasifikace či re-nálních funkcí. Lehce větší efekt byl pozorován u nediabetiků než diabetiků (p = 0,05). Rozdíl by podobný u nemocných s i bez fibrilace síní a nebyl rozdíl podle ejekční frakce.

Čtyři nemocní (2 v každé skupině) nezahájili vůbec léčbu. Během run in periody se u 12 % objevily nežádoucí účinky. Po randomizaci nemocní léčení LCZ696 měli častěji hypotenze než nemocní léčení enalaprilem, ale to bylo jen vzácně příčinou ukončení léčby. Nejčastější nežádoucí účinky ukazuje *Tabulka 3*. Nežádoucí účinky byly důvodem přerušení léčby u 10,7 % nemocných léčených LCZ696 a u 12,3 % léčených enalaprilem (p = 0,03). Nebyl rozdíl v tepové frekvenci mezi oběma skupinami. Celkový výskyt angioedému byl 19 u nemocných léčených LCZ696 a u 10 léčených enalaprilem (p = 0,13). Ani jeden angioedém nebyl důvodem pro intubaci.

Tabulka 2: Primární a sekundární cíle ve studii Paradigm-HF

Primární cíle n (%)	LCZ696 (n = 4187)	Enalapril (n = 4212)	p
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin a první hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání	914 (21,8)	1117 (26,5)	< 0,001
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin	558 (13,3)	693 (16,5)	< 0,001
První hospitalizace pro srdeční selhání	537 (12,8)	658 (15,6)	< 0,001
Úmrtí z jakékoliv příčiny	711 (17,0)	835 (19,8)	< 0,001
Nový výskyt fibrilace síní	84 (3,1)	83 (3,1)	0,83
Pokles renálních funkcí	94 (2,2)	108 (2,6)	0,28

Tabulka 3: Nežádoucí účinky ve studii PARADIGM-HF

	LCZ696 (n = 4187)	Enalapril (n = 4212)	p
Symptomatická hypotenze	588 (14,0)	388 (9,2)	< 0,001
Symptomatická hypotenze s TKs < 90 mm Hg	112 (2,7)	59 (1,4)	< 0,001
Kreatinin > 2,5 mg/dl	139 (3,3)	188 (4,5)	0,007
Kašel	474 (11,3)	601 (14,3)	< 0,001
Angioedém bez potřeby antihistaminik	10 (0,2)	5 (0,1)	0,19
Angioedém s potřebou katecholaminů a glukokortikoidů ale bez nutnosti hospitalizace	6 (0,1)	4 (0,1)	0,52
Angioedém s hospitalizací	3 (0,1)	1 (< 0,1)	0,31

Diskuze:

Ve studii PARADIGM-HF se ukázala látka LCZ696 lepší v parametrech celkové mortality, kardiovaskulární mortality i hospitalizací pro srdeční selhání oproti enalaprilu, jako zavedenému ACE inhibitoru. Po dlouhé době je to studie s pozitivními výsledky u pacientů se srdečním selháním. Na rozdíl od omapatrilátu, který byl jak inhibitorem neprilysinu, tak ACE, nedošlo k výraznějšímu výskytu nežádoucích účinků. Jednalo se zejména o výskyt závažného angioedému, který u omapatrilátu rovněž přispěl k tomu, že tato látka nebyla dále používána. (4) LCZ696 měl výskyt angioedému ve srovnání s enalaprilem statisticky nevýznamný, měl však statisticky významně menší výskyt dráždivého kašle než enalapril. Tento výsledek je bezpochyby daný tím, že na rozdíl od omapatrilátu je molekula LCZ696 tvořena inhibitorem neprilysinu a ARB–valsartanem. V současnosti jsou základními kameny léčby chronického srdečního selhání ACE inhibitory, při jejich intoleranci ARB, beta–blokátory a antagonisté aldosteronu. Je otázkou, jaké místo si LCZ696 najde v léčbě srdečního selhání, zda-li se stane nástupcem ACE inhibitorů a blokátorů receptoru 1 pro angiotenzin II. Pozitivní výsledky ze studie PARAGON u pacientů se srdečním selháním a zachovanou ejekční frakcí by mohly jeho používání ještě rozšířit.

LITERATURA

1. McMurray JJV., Packer M., Desai AS. et al.: Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med 2014; DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD,et al.: ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.Eur Heart J 2012;33(14):1787-1847.

Projekt Györgyi – neintervenční sledování účinnosti a tolerance léčby hypertenze přípravkem Amesos® prostřednictvím 24 hodinové kontroly krevního tlaku

MUDr. Jiří Krupička, Ph.D.[1], prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.[2], MUDr. Pavel Franc[1]

[1]Kardiologická ambulance, Brandýs nad Labem, [2]II. interní klinika LF MU a FN u Sv. Anny, Brno

Úvod: Účinná kontrola hypertenze vyžaduje u většiny hypertoniků kombinační léčbu. Fixní kombinace umožňuje lepší vztah pacienta k léčbě, lepší kontrolu hypertenze a u dlouhodobě působících přípravků kontrolu ranního vzestupu krevního tlaku. Projekt Györgyi v průběhu 6 týdnů sledoval pomocí 24 hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku (AMTK) vliv fixní kombinace lisinopril/amlodipin, (Amesos®) na kontrolu krevního tlaku (TK).

Materiál a metodika: Do studie bylo zařazeno 132 pacientů (39 % mužů) starších 18 let (30-86; průměr 62; medián 64) s hypertenzí již léčených volnou kombinací amlodipin a inhibitor ACE (+ případně další antihypertenzní terapií). Většina pacientů (89 %) měla přídatnou komorbiditu. Během 6 týdnů byly provedeny 3 návštěvy s dvěma AMTK (1. a závěrečná kontrola). Pro získání dat byl použit standardní formulář. Krevní tlak byl měřen standardním způsobem podle současných guidelines.

Výsledky: Při vstupu dosahovalo pouze 11 % pacientů cílových hodnot TK – 38 % mělo lehkou (hypertenze 1. stupně), 40 % středně těžkou (hypertenze 2. stupně) a 11 % těžkou hypertenzi (hypertenze 3. stupně) i přes dosavadní léčbu. Průměrný krevní tlak měřený v ordinaci při vstupu byl 153/91 mm Hg (medián 150/90 mm Hg) a poklesl po 6 týdnech léčby na 133/80 mm Hg (medián 130/80 mm Hg, $p<0,001$ pro obě hodnoty TK). U 24 hodinového AMTK byl tento rozdíl 144/86 mm Hg (medián 143/87) vs. 130/78 mm Hg (medián 130/77 mm Hg, $p<0,001$ pro obě hodnoty). Na konci projektu tak mělo kontrolovanou hypertenzi 61 % (81) pacientů. U 34 % (45) pacientů přetrvávala mírná hypertenze a středně závažná se týkala 2 % (3) pacientů. Předčasně byla léčba ukončena u 3 pacientů (2,3 %) – u 2 z důvodů blíže neurčených, u 1 z důvodu otoku dolních končetin.

Závěr: Léčba fixní kombinací lisinopril/amlodipin, (Amesos®) (42 % pacientů mělo dávku 20/10 mg, 30 % pacientů mělo dávku 20/5 mg) vedla k velmi dobré kontrole krevního tlaku hodnocené pomocí 24 hodinového AMTK. Po dobu studie byla léčba velmi dobře tolerována.

Klíčová slova: hypertenze, ambulantní monitorace krevního tlaku, 24 hodinová kontrola hypertenze, dlouhodobě působící přípravky

Úvod

Hypertenze je významným kardiovaskulárním rizikovým faktorem (1). Správnou léčbou hypertenze se rozumí ovlivnění mortality a morbidity a celkového kardiovaskulárního rizika prostřednictvím snížení krevního tlaku (1). K dosažení účinné kontroly hypertenze je třeba u většiny hypertoniků podávat 2 a více antihypertensiv (1,2). V porovnání s podáváním jednotlivých léků ve volné kombinaci vede preskripce fixní kombinace k lepší adherenci v léčbě a k lepší kontrole hypertenze a navíc snižuje riziko nežádoucích účinků (1,3). Významná je i nižší variabilita krevního tlaku v průběhu 24 hodin zejména při kombinaci přípravků ze skupiny inhibitorů ACE a kalciových blokátorů (3). Při použití přípravků kontrolujících krevní tlak po celou periodu 24 hodin je pacient chráněn před vzestupem krevního tlaku v ranních hodinách, který představuje významný rizikový faktor kardiovaskulárních příhod (1,3).

Monitoraci vlivu léčby není možné vzhledem k vysokému zastoupení syndromu bílého pláště v populaci hypertoniků (32 %, rozmezí 25–46 %) ponechávat na měření tlaku v ordinaci (1,4). Dvacetičtyřhodinová monitorace krevního tlaku je důležitým nástrojem sledování vlivu nasazené léčby v průběhu 24 hodin a bez něho již není možné si představit správný monitoring léčby hypertoniků (1,4).

Projekt Györgyi (Good results of HYpertension Therapy Using AmesOs on measuRements Gained bY 24 Hour Blood Pressure MonitorIng) sledoval pomocí 24 hodinové ambulantní monitorace krevní tlaku vliv fixní kombinace lisinopril/amlodipin, Amesos® na kontrolu krevního tlaku. Důvody k vybrání této kombinace se opíraly o silné "evidence based medicine" důkazy pro obě molekuly v širokém kardiovaskulárním portfoliu (snížení krevního tlaku, snížení mortality, zvýšení ochrany orgánů, prevence vzniku diabetu mellitu atd.). Obě molekuly navíc patří mezi nejpoužívanější na celém světě ve své skupině.

Soubor nemocných a metodika

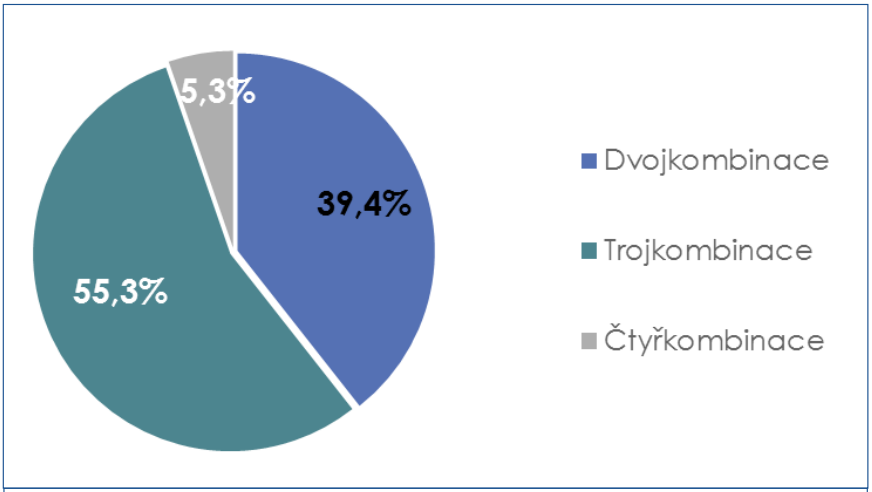
Projekt Györgyi byl koncipován jako neintervenční, prospektivní, multicentrická, otevřená studie. Jeho primárním cílem bylo srovnání účinnosti a tolerance léčby hypertenze volnou kombinací amlodipinu a ACE-i a fixní kombinací v přípravku Amesos®

prostřednictvím 24 hodinové kontroly krevního tlaku (AMTK) a zjistit vliv přípravku Amesos® na průběh 24 hodinové kontroly TK. Sekundárním cílem byl průběžný sběr informací o snášenlivosti a bezpečnosti přípravku Amesos®. Do projektu byli zařazeni pacienti s hypertenzí indikováni ke kombinační terapii (Amesos 10 mg/5 mg tablety®, Amesos 20 mg/10 mg tablety®, Amesos 20 mg/5mg tablety®). Všichni byli hypertoniky staršími 18 let a byli na vytitrované dávce ACE-i a amlodipinu v monoterapii.

Studie se zúčastnilo 56 lékařů (38 internistů, 16 kardiologů, 1 praktický lékař a 1 nefrolog). Nebyla jim doporučována specifická léčebná strategie či postup při zjištění nové nebo nedostatečně korigované arteriální hypertenze. Nebyly vyžadovány žádné specifické laboratorní kontroly. Lékaři účastnící se studie měli při vedení pacientů postupovat výhradně podle pravidel „dobré klinické praxe".

Po zařazení byli pacienti sledování 6 týdnů ve 3 kontrolách v období 1. 10. 2012 až 31. 1. 2014:

- vstupní návštěva (minus 14 dnů) s odběrem anamnestických dat, klinickým vyšetřením a AMTK,
- návštěva 0 – nasazení přípravku Amesos®,
- závěrečná návštěva za 6 týdnů (42 + 14 dní) - v týdnu před závěrečnou návštěvou kontrolní AMTK; při závěrečné návštěvě klinická kontrola, zjištění nežádoucích účinků léčby a uzavření studie.



Graf 1: Ve sledovaném vzorku pacientů bylo 52 pacientů (39 %) léčených dvojkombinací (šlo o volnou dvojkombinaci inhibitor ACE a amlodipin). Trojkombinaci mělo 73 pacientů (55 %) a čtyřkombinaci mělo 7 pacientů (5 %; nejčastěji ACEi, amlodipin, sartan a diuretikum).

Nežádoucím účinkem se rozuměla nepříznivá a nezamýšlená odezva na podání léčivého přípravku, která se dostaví po dávce běžně užívané k profylaxi, léčení či určení diagnózy onemocnění nebo k obnově, úpravě či jinému ovlivnění fyziologických funkcí. Dále se sledovalo hodnocení terapie lékařem (kategorie velmi dobrá/dobrá/klinicky přijatelná) a hodnocení snášenlivosti terapie lékařem i pacientem (kategorie velmi dobrá/dobrá/přijatelná/špatná).

Účinnost léčby byla hodnocena absolutním a relativním poklesem hodnot systolického a diastolického krevního tlaku mezi úvodní a závěrečnou návštěvou pomocí párového t-testu. Výše krevního tlaku byla klasifikována podle ve své době aktuálních Doporučení České společnosti pro hypertenzi (5).

Hlášení nežádoucího účinku (NÚ) se řídilo Zákonem č. 378/2007Sb. o léčivech, ve znění pozdějších předpisů.

Statistické zpracování. Ke statistickému zpracování dat jsme využili dvouvýběrový párový t-test. Statisticky významný rozdíl byl prokazován na hladině významnosti α = 0,01.

Výsledky

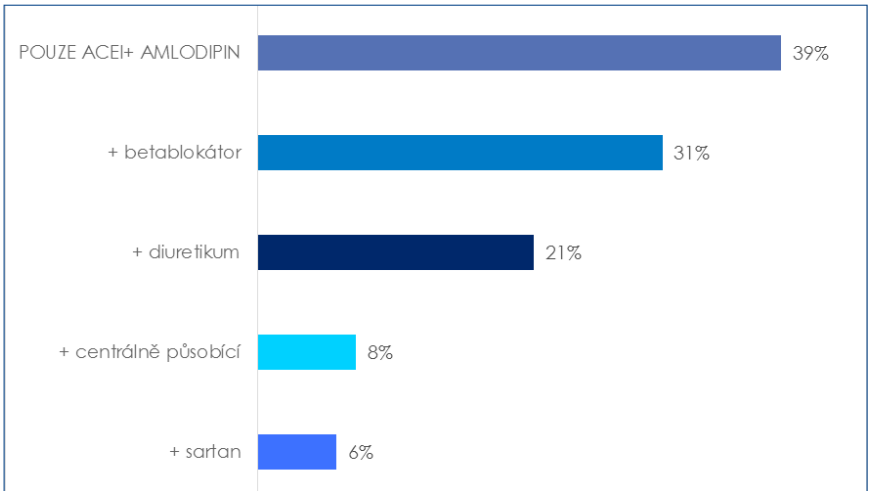
Do studie bylo v 56 centrech zařazeno 132 pacientů s hypertenzí (39 % mužů) starších 18 let (30-86; průměr 62; medián 64). Většina pacientů (89 %) měla přídatnou komorbiditu. Nejčastější byla hyperlipoproteinémie (65 %), diabetes mellitus (37 %) a ischemická choroba srdeční (30 %). Obézních bylo 33% zařazených pacientů.

Většina pacientů (55,3 %) byla léčena trojkombinací a 5,3 % pacientů čtyřkombinací. Samotnou volnou dvojkombinací amlodipin a inhibitor ACE bylo léčených 39,4 % pacientů. Bližší informace jsou uvedeny v *grafech 1 a 2*. Nejčastějšími inhibitory ACE byli ramipril (43 %) a perindopril (37%).

Při vstupu dosahovalo pouze 11% pacientů cílovou hodnotu TK – 38% mělo lehkou, 40% středně těžkou a 11% těžkou hypertenzi – i přes dosavadní léčbu. Více jak 50% pacientů mělo před nasazením Amesosu tlak vyšší než 160/100 mm Hg. Průměrný krevní tlak měřený v ordinaci při vstupu byl 153/91 mm Hg (medián 150/90, ±16/11).

Po 6 týdnech léčby krevní tlak poklesl na 133/80 mm Hg (medián 130/80 ± 10/7). Rozdíl je statisticky významný pro oba parametry ($p < 0,001$). Celkový pokles byl 21 (± 14) mm Hg v systole a 11 (±11) mm Hg v diastole.

U 24 hodinového AMTK klesl krevní



Graf 2: Samotná volná dvojkombinace amlodipin a inhibitor ACE byla ve 39 % (n = 52). V případě trojkombinace byl k ACEi s amlodipinem nejčastěji použit betablokátor (n = 41, 31 %) a dále pak diuretika (n = 28, 21 %). Ostatní antihypertenziva byla zastoupena okrajově.

RICHTER GEDEON

AMESOS – neintervenční poregistrační studie

Studie Györgyi

Zkrácená informace o přípravku: Amesos 10 mg/5 mg tablety, Amesos 20 mg/10 mg tablety
Složení: lisinoprilum a amlodipinum **Indikace:** Substituční léčba esenciální hypertenze, kde je krevní tlak přiměřeně kontrolován lisinoprilem a amlodipinem v dávkách odpovídajících obsahu léčivých látek v přípravku. **Dávkování:** Dospělí - jedna tableta denně, max. denní dávka 1 tableta denně, užívání bez ohledu na jídlo. Opatrnosti je potřeba u starších pacientů a pacientů s ledvinovým a jaterním poškozením. Je nutná titrace jednotlivých složek. **Kontraindikace: Lisinopril:** Přecitlivělost na lisinopril nebo jakýkoliv jiný inhibitor ACE, anamnéza angioneurotického edému ve spojení s předchozí terapií ACEI, hereditární nebo idiopatický angioneurotický edém, 2.a 3.trimestr těhotenství. **Amlodipin:** přecitlivělost na amlodipin nebo jakýkoliv jiný derivát dihydropyridinu, těžká hypotenze, šok, obstrukce levokomorového odtoku, hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po AIM. Přecitlivělost na jakoukoliv pomocnou látku přípravku. **Nežádoucí účinky: Časté:** bolesti hlavy, kašel, závratě, palpitace, otoky kotníků, renální dysfunkce, pruritus, ortostatická hypotenze, somnolence, zčervenání, průjem, zvracení, bolest břicha, nauzea, edém, únava. **Upozornění a interakce:** K symptomatické hypotenzi může dojít u pacientů s poklesem objemu a/nebo deplecí sodíku vzniklé po diuretické léčbě, ztrátě tekutin jiného původu, jako je nadměrné pocení, dlouhodobé zvracení a/nebo průjem. Léčba lisinoprilem nesmí být zahájena u pacientů s AIM, u kterých je riziko dalšího zhoršení hemodynamiky. Opatrnosti je třeba u pacientů s obstrukcí výtokové části levé komory, se stenózou mitrální chlopně, s poškozením ledvinové funkce, s jaterním poškozením, s kolagenózou, s imunosupresivní terapií, při užívání alopurinolu nebo prokainamidu, u pacientů podstupujících rozsáhlou operaci či během anestezie látkami způsobujícími hypotenzi, u pacientů s rizikem rozvoje hyperkalémie. U pacientů léčených ACEI byl hlášen angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glottis a/nebo laryngu, častěji u černošské populace než u jiných pacientů. Anafylaktický šok byl hlášen u pacientů podstupujících dialýzu pomocí membrány s rychlým průtokem, anafylaktoidní reakce byla zřídka hlášena u pacientů užívajících ACE inhibitory v průběhu LDL aferézy s dextran-sulfátem a během desenzibilizace na jed blanokřídlého hmyzu. Velmi vzácně byla zaznamenána neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie a anemie. Často byl při podávání ACEI zaznamenán kašel. Opatrnosti je třeba při současném podávání látek ovlivňujících hladiny draslíku, jiných antihypertenziv, diuretik, tricyklických antidepresiv/antipsychotik/anestetik/narkotik, alkoholu, alopurinolu, prokainamidu, cytostatik nebo imunosupresiv, antacid, sympatomimetik, antidiabetik, NSAID, lithia, inhibitorů a induktorů CYP3A4. Pacienti se srdečním selháním musí být vzhledem k možnému výskytu plicního edému léčeni s opatrností. Přípravek Amesos je v 2. a 3. trimestru těhotenství kontraindikován a nedoporučuje se v 1. trimestru a u kojících matek. **Uchovávání:** při teplotě do 25 °C, v původním obalu. Balení: Amesos 10 mg /5mg tablety: 30 nebo 90 tablet v blistrech v krabičce, Amesos 20 mg/10 mg tablety: 30 nebo 90 tablet v blistrech v krabičce. **Registrační číslo:** Amesos 10 mg/5mg: 58/238/09-C, Amesos 20 mg/10 mg: 58/772/09-C **Datum poslední revize textu:** 28. 2. 2013

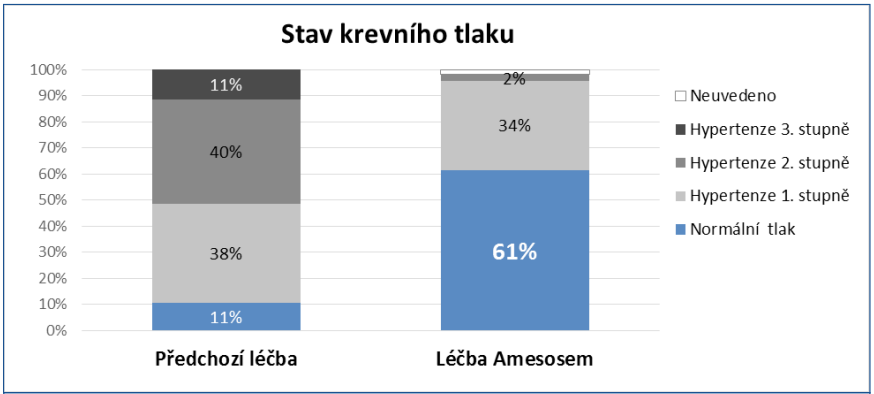
Zkrácená informace o přípravku: Amesos 20 mg/5 mg tablety
Složení: lisinoprilum a amlodipinum **Indikace:** Léčba esenciální hypertenze, kde je krevní tlak přiměřeně kontrolován lisinoprilem a amlodipinem v dávkách odpovídajících obsahu léčivých látek v přípravku. **Dávkování:** Dospělí - jedna tableta denně, max. dávka – jedna tableta denně, užívání bez ohledu na jídlo. Opatrnosti je potřeba u starších pacientů a u pacientů s ledvinovým a jaterním poškozením. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na lisinopril nebo jakýkoliv jiný inhibitor ACE, na amlodipin nebo jakýkoliv jiný derivát dihydropyridinu, na jakoukoliv pomocnou látku přípravku. Těžká hypotenze. Anamnéza angioneurotického edému ve spojení s předchozí terapií inhibitory ACE. Hereditární nebo idiopatický angioneurotický edém. Hemodynamicky významná obstrukce výtokové části levé komory mitrální stenóza či kardiogenní šok. Srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Nestabilní angina pectoris. 2.a 3.trimestr těhotenství. **Nežádoucí účinky: Časté:** bolesti hlavy, kašel, závratě, ortostatická hypotenze, somnolence, průjem, zvracení, renální dysfunkce **Upozornění a interakce:** K symptomatické hypotenzi může dojít u pacientů s poklesem objemu a/nebo deplecí sodíku vzniklé po diuretické léčbě, ztrátě tekutin jiného původu, jako je nadměrné pocení, dlouhodobé zvracení a/nebo průjem. Léčba lisinoprilem nesmí být zahájena u pacientů s akutním infarktem myokardu, u kterých je riziko dalšího vážného zhoršení hemodynamiky po léčbě vazodilatancii. Opatrnosti je třeba u pacientů s obstrukcí výtokové části levé komory a se stenózou mitrální chlopně, se srdečním selháním, s poškozením ledvinové funkce, s jaterním poškozením, s kolagenózou, s imunosupresivní terapií, při užívání alopurinolu nebo prokainamidu, u pacientů podstupujících rozsáhlou operaci či během anestezie látkami způsobujícími hypotenzi, u pacientů s rizikem rozvoje hyperkalémie. U pacientů léčených ACEI byl vzácně hlášen angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glottis a/nebo laryngu. Anafylaktický šok byl hlášen u pacientů podstupujících dialýzu pomocí membrány z polyakrylonitrilu, anafylaktoidní reakce byla zřídka hlášena u pacientů užívajících ACEI v průběhu LDL aferézy s dextran-sulfátem a během desenzibilizace na jed blanokřídlého hmyzu. ACEI způsobují angioedém u černošské populace častěji než u ostatních pacientů a lisinopril může být méně účinný při snižování krevního tlaku u černošské populace ve srovnání s ostatní populací. Velmi vzácně byla zaznamenána neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie a anemie. Často byl při podávání ACE inhibitorů zaznamenán kašel. Opatrnosti je třeba při současném podávání látek ovlivňujících hladiny draslíku, jiných antihypertenziv, diuretik, tricyklických antidepresiv/antipsychotik/anestetik/narkotik, alkoholu, alopurinolu, prokainamidu, cytostatik nebo imunosupresiv, antacid, sympatomimetik, antidiabetik, NSAID, lithia, inhibitorů a induktorů CYP3A4. Přípravek Amesos je v 2. a 3. trimestru těhotenství kontraindikován a nedoporučuje se v 1. trimestru a u kojících matek. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu. Balení: Amesos 20 mg /5mg tablety: 30 nebo 90 tablet v blistrech v krabičce. **Registrační číslo:** Amesos 20 mg/5mg: 58/238/09-C **Datum poslední revize textu:** 1. 2. 2012

Držitel rozhodnutí o registraci: Gedeon Richter Plc., Gyömröi út 19-21, 1103 Budapešť, Maďarsko

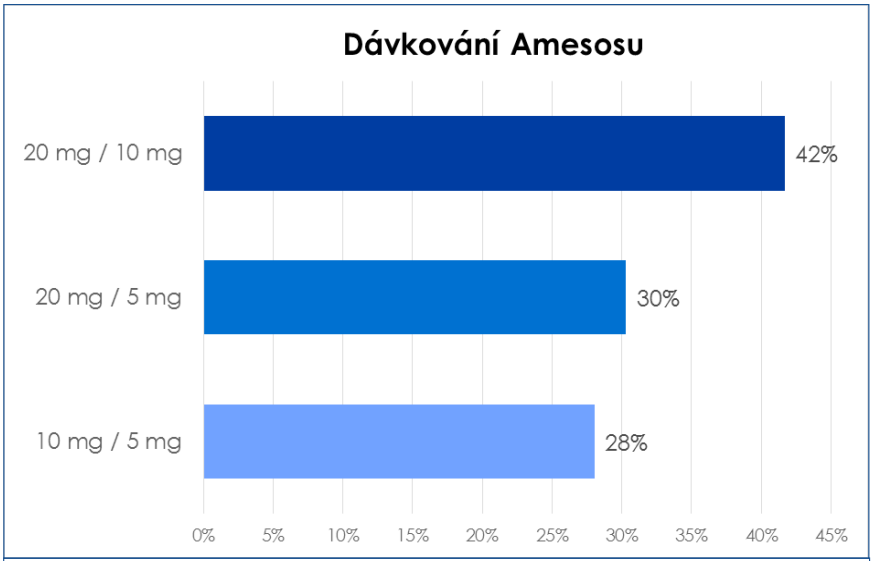
Výdej přípravků je vázán na lékařský předpis. Přípravky jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění.
Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, se Souhrnem informací o přípravku.
Tyto zkrácené informace jsou platné ke dni tisku materiálu: 20. 8. 2014.

Podrobnější informace získáte u regionálního zástupce nebo na adrese:
Gedeon Richter Marketing ČR, s.r.o., Na Strži 65, Praha 4, 140 00,
tel. recepce: +420 261 141 200, fax: +420 261 141 201, www.richtergedeon.cz, e-mail: safety.cz@richtergedeon.cz;
Lékařský informační servis: 261 141 215
RGD:80776/CS

Amesos®
lisinopril / amlodipin



Graf 3: Po 6-8 týdenním užívání fixní kombinace lisinopril/amlodipin mělo 81 (61%) pacientů tlak v normě. U třetiny, 45 pacientů (34%), přetrvala mírná hypertenze a středně závažná hypertenze se týkala 3 (2%) pacientů.



Graf 4: Použité dávkování fixní kombinace amlodipin/lisinipril (Amesos ®)

tlak ze 144/86 mm Hg (medián 143/87) na 130/78 mm Hg (medián 130/77, p<0,001 pro obě hodnoty). Stejný, staticky významný pokles (p<0,001) byl jak pro denní, tak pro noční průměr (*Tabulka*). Celkový pokles byl o 15 (± 12) mm Hg v systole a o 9 (±14) mm Hg v diastole. Pro denní průměr dělal rozdíl 15/9 (±13/10) mm Hg a pro noční průměr 13/8 (±14/10) mm Hg.

Na konci projektu tak mělo kontrolovanou hypertenzi 61% (81) pacientů *(Graf 3)*. U 45 (34%) pacientů přetrvávala mírná hypertenze a středně závažná se týkala 3 (2%) pacientů. Dávkování použité fixní kombinace lisinopril/amlodipin (Amesos®) ukazuje *Graf 4*.

Předčasně byla léčba ukončena u 3 pacientů (2,3 %) – u 2 z důvodů blíže neurčených, u 1 z důvodu otoku dolních končetin.

Diskuze

Ambulantní 24 hodinová monitorace krevního tlaku je důležitou součástí péče o pacienty s hypertenzí (1,6). Je směrodatná jak pro diagnostiku hypertenzní choroby, tak pro vedení léčby. Konvenční měření TK v ambulanci může vést k mylné diagnostice hypertenzní choroby u řady pacientů. Falešně pozitivní výsledek při nesprávné technice měření či syndromu bílého pláště, který je přítomen, až u 32 % pacientů při konvenčním měření TK v ambulanci (1,6). Nebo naopak falešně negativní výsledek u těch, kteří jsou hypertenzní mimo ordinaci (6). Další významný dopad má na vedení léčby – vede k řádné léčbě, tedy k dosažení cílových hodnot TK bez vyvolání hypotenze a tím k ovlivnění kvality života a kardiovaskulární prognózy pacientů (1,2,6). Ukazuje se, že jak konvenční měření TK v ambulanci, tak AMTK mají signifikantní dopad na KV příhody (7). Dalším důležitých údajem jsou noční hodnoty TK, které jsou důležitým parametrem KV prognózy – parametrem, který nemůžeme získat jiným způsobem měření, než je AMTK (1,6).

Studie ASCOT-BPLA dokumentovala, že léčba založená na novějších přípravcích (amlodipin ± perindopril) je z hlediska prognózy pacientů (celková a kardiovaskulární mortalita) lepší než léčba založená na klasických přípravcích (atenolol ± bendroflumethiazid) (8). Výsledky byly překvapivé hlavně z toho důvodu, že krevní tlak se v obou skupinách lišil minimálně (statisticky nesignifikantně) a proto, že multivariantní úprava na KV rizikové faktory v randomizovaných skupinách mohla ovlivnit pouze polovinu z celkového dosaženého rozdílu v počtu příhod v léčených skupinách. Substudie CAFE následně ukázala, že antihypertenzní léčba amlodipinem ± perindoprilem má větší vliv na snížení centrálního tlaku než klasická terapie (9,10). Výše centrálního pulzního TK je spojena s negativní prognózou. Reflekční vlna je mnohem menší při léčbě amlodipin ± perindopril než při léčbě atenolol ± bendroflumethiazid. To je pravděpodobně dáno mnohem větší vazodilatací při léčbě amlodipin ± perindopril a ukazuje se vysoce signifikantní (p < 0,001) negativní vztah mezi tepovou frekvencí (bradykardie způsobená atenololem) a centrálním systolickým a pulzním tlakem (10). Rozdíl TK 3-4 mm Hg při měření centrálního tlaku ve studii CAFE může být odpovědný za cca 25% rozdíl ve výskytu CMP, což koresponduje s poklesem nefatálních a fatálních CMP ve studii ASCOT (-23 %) (9).

Většina hypertoniků potřebuje k dosažení cílových hodnot krevního tlaku kombinační terapii (1). Kombinační terapie přípravků z různých tříd je daleko účinnější, než navyšování dávek jednoho přípravku (11). Fixní kombinace je výhodnější než volná kombinace, protože navyšování počtu přípravků snižuje vztah pacienta k léčbě (compliance) (1,2). Výše citovaná studie ASCOT-BPLA dobře dokumentovala efekt kombinace kalciového blokátoru a inhibitoru ACE (8). Pro naší studii jsme vybrali fixní kombinaci amlodipinu s lisinoprilem, Amesos®. Oba přípravky patří k nejrozšířenějším ve své skupině v celosvětovém měřítku (12). Lisinopril se od ostatních inhibitorů ACE liší tím, že není metabolizován v játrech a v nezměněném stavu je zcela vyloučen do moči. Díky tomu je více hepatoprotektivní (proti dalším ACEi), snižuje riziko lékových interakcí a je vhodný pro polymorbidní pacienty, kteří užívají řadu léků (13). Výsledky studie ALFESS potvrdily vysokou

účinnost přípravku Amesos® (u 92 % pacientů byla léčba Amesosem účinná) a studie ATLAS (17) potvrdila výbornou toleranci vysokých dávek lisinoprilu (32,5 – 35 mg/d)

Výsledky naší studie ukazují, že léčba fixní kombinací Amesos®, byla účinnější než léčba předchozí volnou kombinací. Krevní tlak se na konci 6 týdnů snížil o 21 mm Hg v systole a o 11 mm Hg v diastole při konvenčním měření. Při AMTK byl celkový pokles o 15 mm Hg v systole a o 9 mm Hg v diastole. AMTK ukázala, že dostatečně poklesl, jak TK v denním průměru (o 15/9 mm Hg), tak v nočním průměru (o 13/8 mm Hg). Zvolená fixní kombinace Amesos® tedy dobře kontroluje krevní tlak po celou dobu dávkovacího intervalu, tedy po dobu 24 hodin. Přitom se objevilo minimum nežádoucích účinků (celkem 3 pacienti, což bylo 2,3 % pacientů; z toho jen u jednoho pro otoky dolních končetin). To je jistě překvapivé, když vezmeme v potaz, že 42 % pacientů mělo na konci studie amlodipin v dávce 10 mg. Tato dávka dle různých zdrojů způsobuje otoky dolních končetin v 10-15 procentech případů (1,3). V minimálním výskytu otoků při dávce 10 mg amlodipinu sehrává positivní roli postkapilární dilatace prostřednictvím lisinoprilu. Vzhledem k výše uvedenému 97 % lékařů shledalo přípravek Amesos® jednoznačně účinný a přínosný. 87 % pacientů pak označilo přípravek Amesos® za velmi dobře snášený a 12 % za dobře snášený.

I když fixní kombinační terapie umožňuje léčit pacienty kombinací malých dávek, které zaručují dobrý antihypertenzní efekt při minimu nežádoucích účinků, tak z naší studie také vyplývá, že se nemusíme obávat titrace do vyšších dávek (11). K dosažení cílových hodnot krevního tlaku bylo 42 % pacientů léčeno dávkou 20 mg lisinoprilu a 10 mg amlodipinu. Právě tato dávka lisinoprilu díky vlivu na postkapilární dilataci nejspíše zamezila výskytu otoků, které se po dávce 10 mg amlodipinu vyskytují. Vysoké dávky vhodně zvolených antihypertenziv nám umožňují bezpečně dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku (a tím vyšší ochranu cílových orgánů) a do určité míry se tak vyhnout polypragmázii.

Tabulka uvádí změny krevního tlaku monitorovaného pomocí 24 hodinové monitorace (AMTK) před a po zahájení studie. Data byla získána od všech účastníků (n = 132).

	Průměr	Medián	Směrodatná odchylka	Minimum	Maximum
Před zahájením studie (mm Hg)					
TK1_syst_AMTK_24	144,0	143,0	13,0	108,0	185,0
TK1_diast_AMTK_24	86,1	87,0	10,6	60,0	115,0
TK1_syst_AMTK_den	147,1	147,5	13,8	108,0	180,0
TK1_diast_AMTK_den	88,7	89,0	12,4	60,0	130,0
TK1_syst_AMTK_noc	134,9	132,0	15,1	104,0	179,0
TK1_diast_AMTK_noc	78,6	78,0	11,1	52,0	110,0
Po ukončení studie (mm Hg)					
TK2_syst_AMTK_24	129,5	129,5	9,6	97,0	164,0
TK2_diast_AMTK_24	77,6	77,0	13,4	54,0	203,0
TK2_syst_AMTK_den	132,6	130,5	11,4	97,0	169,0
TK2_diast_AMTK_den	79,8	80,0	9,6	60,0	113,0
TK2_syst_AMTK_noc	121,8	119,0	12,4	95,0	157,0
TK2_diast_AMTK_noc	70,6	70,0	9,5	51,0	105,0

Závěr

V této studii jsme se pokusili srovnat účinnost a toleranci léčby hypertenze volnou kombinací amlodipinu a ACEi a fixní kombinací v přípravku Amesos® prostřednictvím 24 hodinové kontroly krevního tlaku a zjistit vliv přípravku Amesos® na průběh 24 hodinové kontroly TK. Při vstupu do studie mělo 89 % pacientů i přes předchozí několikaletou léčbu volnou kombinací amlodipinu a ACEi (a ev. dalších antihypertenziv) nekontrolovanou hypertenzi. Studie prokázala, že po 6-8 týdnech léčby sledovaných pacientů přípravkem Amesos® (ať už samostatně nebo s v kombinaci s jinými antihypertenzivy) poklesl TK signifikantně při 24 hodinové monitoraci i při měření TK v ordinaci. 61 % sledovaných pacientů dosáhlo cílových hodnot TK.

LITERATURA

1. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J. 2013; 34: 2159–2219.
2. Widimský J. jr. a kolektiv. Arteriální hypertenze – současné klinické trendy, XI sympozium – sborník přednášek, Praha, Triton 2013.
3. Widimský J. Kombinace inhibitoru ACE a blokátoru kalciových kanálů je optimální dvojkombinací léčby hypertenze. Vnitř Lék 2009; 55: 123-130.
4. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. J Hypertens 2007;25:2193–2198.
5. Filipovský J., Widimský J. jr., Ceral J. a kolektiv. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2012;3;1-16.
6. O'Brien E, Pickering T, Asmar R, et al. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for Validation of Blood Pressure Measuring Devices in Adults. Blood Press Monit. 2002;7(1):3-17.
7. Dolan E, Stanton AV, Thom S, et al. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. J Hypertens 2009, 27:876–885.
8. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;366:895-906.
9. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006;113:1213-1225.
10. 7. Williams B, Lacy PS. CAFE and the ASCOT Investigators Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate. J Am Coll Cardiol. 2009 18;54:705-713.
11. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009; 122:290-300.
12. IMS Data – MIDAS, MAT9 2013.
13. Souhrn údajů o přípravku Diroton 4. 12. 2013.
14. Farsang C, Abraham G, Kovács P, et al. Hypertension and Nephrology 2009; 13 (2):81–88 study ALFESS.
15. Packer M, Poole-Wilson A, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. Circulation 1999;100: 2312-2318.
16. Souhrn údaju o přípravku Amesos 10/5, 20/10, 28. 2. 2013 a 20/5, 1. 2. 2012.
17. Packer M, Philip A, Wilson P, et al.: Comparative Effect of Low and High Doses of the ACEi, Lisinopril, on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure. Circulation 1999; 100: 2312-2318.

Jak hluboko má LDL cholesterol klesnout?

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn

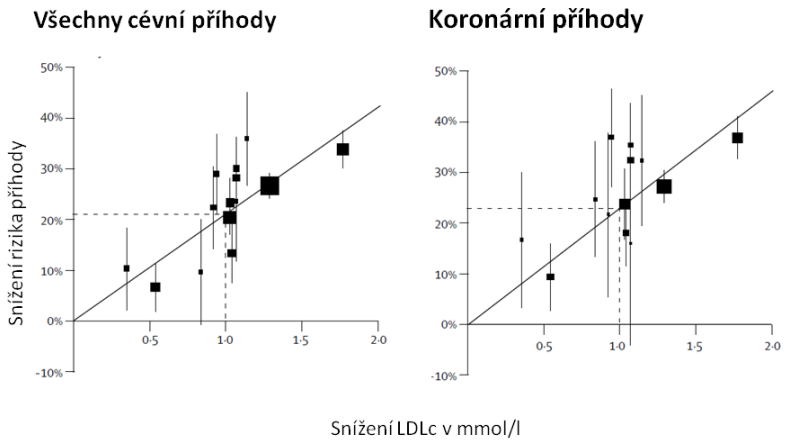
Na rozdíl od měnící se pozice různých lipidových ukazatelů rizika (triglyceridy, HDL-cholesterol), pozice LDL-cholesterolu jako nejsilnějšího lipidového rizikového faktoru a primárního cíle léčby zatím nebyla zpochybněna. Epidemiologická, experimentální i intervenční data dosud v souhlasu potvrzují hypotézu, že čím nižší LDLc, tím lepší prognóza. Syndromy podmíněné genetickými odchylkami urychlujícími katabolismus LDL částic (hypobetalipoproteinemie) jsou spojeny s dlouhověkostí bez projevů poškození funkcí žádného orgánového systému. V souladu s tím mají nejrozšířenější hypolipidemika – statiny – jejichž efekt je založen právě na principu zvýšení clearance LDL partikulí, rozsáhlý důkazní materiál, že jejich podávání se pojí s prospěchem i u osob s hodnotami LDLc při léčbě pod 1,5 mmol/l. Příchod nových terapií umožní dosáhnout hladin LDLc < 1,5 mmol/l u mnohem většího procenta nemocných než tomu bylo dosud. Zdá se, že bezpečnost i účinnost tohoto přístupu data, která máme k dispozici, spíše podporují. Jistě si ale na definitivní odpověď na otázku místa nových terapií v algoritmu léčby budeme muset počkat na ukončení probíhajících klinických studií.

Klíčová slova: hypobetalipoproteinemie, velmi nízký LDL-cholesterol, statiny, PCSK9 inhibitory

Otázku míry snižování LDL-cholesterolu (LDLc) řeší odborná a v poslední době i laická veřejnost. A není divu. Poslední analýzy vztahu mezi lipidovými a lipoproteinovými parametry a rizikem aterotrombotických komplikací vždy nepotvrdily zažité představy. Vzpomeňme diskusi kolem triglyceridemie jako nezávislého rizikového faktoru aterosklerózy. Na konci 90. let publikovala Austinová práce demonstrující triglyceridy jako samostatný nezávislý rizikový faktor aterosklerózy a jejích komplikací (1). Jak přibývalo dat z epidemiologických a intervenčních sledování, měnil se i pohled na prediktivní hodnotu triglyceridů ve vztahu ke kardiovaskulárnímu riziku. Přibližně o 10 let později jsme se od autorů rozsáhlého projektu Emerging risk factors collaboration dozvěděli, že odhad rizika může být zjednodušen, neboť měření triglyceridů nepřináší žádné zpřesnění rizikových algoritmů. Po adjustaci k ostatním rizikovým faktorům ztratily totiž triglyceridy v této analýze dat od více než 300 tisíc osob statut samostatného rizikového faktoru (2). A nakonec se díky metodikám mendeliánské randomizace v nedávné době dozvídáme, že metabolismus na triglyceridy bohatých částic je pravděpodobně kauzálně spjat s rychlostí průběhu aterosklerózy a koncentrace triglyceridů představuje důležitý parametr modulující riziko aterotrombotických příhod (3). Uvedený příběh triglyceridů má sloužit pro ilustraci vývoje názorů, které se mohou měnit v návaznosti na údaje z nových studií. Pokud se podíváme na LDLc, zatím se jeho pozice jako nezávislého rizikového faktoru jeví jako neotřesitelná. Nicméně, otázky existuje-li příliš nízká hladina LDLc, která by byla pro svého nositele nevýhodná, případně na jaké hodnoty máme LDLc v séru snižovat terapií nadále zůstávají živě diskutovány.

LDL-cholesterol a kardiovaskulární riziko

LDL-cholesterol je základním parametrem hodnocení míry kardiovaskulárního rizika i primárním léčebným cílem v Evropě i ve Spojených státech. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii dyslipidemií z poslední doby se rozcházejí ve způsobu určování rizika, doporučení zahájení i typu terapie a dalších aspektech, ale v otázce LDLc zůstávají v pozoruhodné shodě. Po 100 letech od objevení významu LDLc v procesu aterogeneze se nahromadilo dostatek důkazů z experimentálních, epidemiologických i intervenčních studií, které zdůvodňují pozici LDLc v odhadu rizika i monitoraci úspěchu léčby (4-6). Poklesy LDLc zaznamenané v různých populacích na sklonku 20. století těsně korelují s pozorovaným poklesem KV i celkové mortality. Máme k dispozici i data z České republiky, kde snížení průměrných hladin plazmatického cholesterolu v 90. letech představovalo nejdůležitější z faktorů pozorovaného snížení kardiovaskulární úmrtnosti (7). Totéž platí i pro snižování hladiny LDLc terapií statinem. Rozsáhlá metaanalýza



Obrázek 1. Pokles rizika cévních příhod při snižování LDLc

ČSAT

Česká společnost pro aterosklerózu

pořádá ve spolupráci s Českou hepatologickou společností ČLS JEP

18. KONGRES O ATEROSKLERÓZE

Hotel Harmony Club

Špindlerův Mlýn, 11.–13. prosince 2014

Cholesterol treatment trialists shrnující údaje od více než 90 000 účastníků 14 dobře uspořádaných klinických studií se statiny ukázala, že pokles LDLc o 1 mmol/l snižuje celkovou mortalitu o 12 % a kardiovaskulární mortalitu o 19 % *(obrázek 1)* (8).

Vztah mezi hladinou LDLc a rizikem aterotrombotických cévních příhod tedy můžeme považovat za prokázaný a stejně dobře dokumentovaný je i vliv snižování LDLc na míru KV rizika. Platí ale pravidlo čím nižší LDLc, tím lepší? Neexistuje koncentrace LDLc, po jejímž dosažení k dalšímu snížení KV rizika už nedochází? Jak je to s nízkými a velmi nízkými hladinami LDLc a rizikem dalších onemocnění? Není agresivní snižování LDLc spojeno s rizikem poškození důležitých buněčných a tkáňových funkcí? To jsou otázky získávající na důležitosti z několika důvodů. Rozšiřuje se spektrum osob indikovaných k hypolipidemické léčbě ačkoli jejich vstupní hladiny LDLc nejsou výrazně zvýšené. Tito nemocní dosahují i v současnosti často velmi nízkých hladin LDLc. Navíc cílová hodnota LDLc pro nemocné s velmi vysokým KV rizikem byla stanovena na méně než 1,8 mmol/l – není ale jednoznačné, zda nemocný s hodnotami LDLc pod 1 mmol/l při léčbě ještě profituje. Současně si uvědomujeme, že nové možnosti ovlivnění LDLc umožňují dosažení koncentrací v plazmě pod 0,5 mmol/l a ptáme se, zdali jsou takové poklesy žádoucí.

Tabulka 1: Srovnání studií REVERSAL a ASTEROID s agresivní hypolipidemickou léčbou

	REVERSAL 253 pacient; s ICHS, sledování 18 měsíců	Atorva 80 mg/d	ASTEROID 349 pacient; s ICHS, sledování 24 měsíců	Rosuva 40mg/d
	Vstupně	Rozdíl	Vstupně	Rozdíl
LDLc mmol/l	3,9	-46,3 %	3,4	-53,2
HDLc mmol/l	1,1	+2,9 %	1,1	+14,7 %
LDLc+HDLc		49,2 %		67,9 %
TC mmol/l	6,0	-34,1 %	5,3	-33,8 %
TG mmol/l	2,2	-20,0 %	1,7	-14,5 %
TC/HDL-c		3,5		2,7
Změna celkového objemu ateromu (TAV)	Primární parametr účinnosti	-0,4 %, p = 0,98	Sekundární parametr účinnosti	-6,8 %, p < 0,001

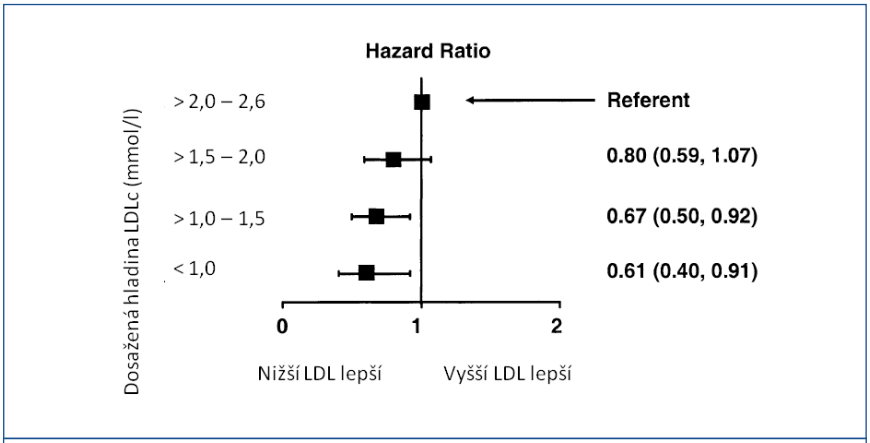
Nízká hladina LDLc v „experimentech" přírody

Abychom zodpověděli výše nastolené otázky, můžeme se v první řadě obrátit k fyziologickým situacím, za nichž se s nízkou hladinou LDLc setkáváme. První z nich je situace novorozenců, u nichž typicky nacházíme velmi nízké hladiny LDLc v rozmezí 0,7–1,8 mmol/l (9). A to v kontextu rychle se vyvíjejícího organismu s růstovou akcelerací a mimo jiné vyzrávajícím nervovým systémem. Už toto je první signál, že tkáňová funkce a její případné poškození nemá přímý vztah k sérovým koncentracím cholesterolu. Druhou úrovní „přírodních" důkazů představují pozorování přirozeně žijících populací, většinou izolovaných jihoamerických či afrických skupin obyvatel nezasažených globální civilizací. Jejich hladiny celkového cholesterolu se pohybují kolem 3 mmol/l a reflektují tak složení diety i celý soubor faktorů životního stylu, které podmiňují velmi nízké kardiovaskulární riziko těchto populací (10). Další poučení o vlivu celoživotně nízkých hladin LDLc na (nejen kardiovaskulární) zdraví najdeme u osob s genetickými odchylkami způsobujícími snížení produkce nebo zvýšení katabolismu LDL částic. Onemocnění označovaná hypo-α abetalipoproteinemie charakterizuje geneticky podmíněné, různě vyjádřené snížení koncentrace lipoproteinů obsahujících apolipoprotein B. Fenotyp onemocnění podmiňuje řada mutací genů podílejících se na produkci apolipoproteinu B (gen pro apoB), lipidaci lipoproteinových částic (geny pro mikrosomální triglyceridy transferující protein – MTTP a angiopoetin-like 4 – ANGPTL4) nebo jejich katabolismu (proprotein konvertáza subtilisn-kexin 9 – PCSK9). Syndromy hypo- a abetalipoproteinemie vyvolané poruchou genů důležitých pro syntézu a transport lipoproteinových částic provází řada dalších abnormalit většinou pramenících z hromadění lipidových substancí v místech, odkud by byly za normálních okolností „odčerpány" právě lipoproteiny. Typicky jde o nealkoholické steatotické jaterní onemocnění až cirhózu, steatoreu, malabsorpci ale možné jsou i další manifestace (11, 12). Na druhé straně syndromy hypolipobetaproteinemie způsobená zvýšením katabolismu apoB-obsahujících částic je spojena s nízkou hladinou LDLc, dlouhověkostí a celkově příznivou prognózou (typicky u nositelů mutace PCSK9 genu, jehož produkt má sníženou afinitu k LDL-receptoru) (13). Autoři mnohokrát citované práce vyhodnocující vliv tzv. loss-of-function mutace v genu pro PCSK9 konstatovali, že nositelé této genové varianty mají hladiny LDL cholesterolu o 0,3–0,5 mmol/l nižší ve srovnání s osobami s běžnou variantou genu a je prokázáno, že celoživotní riziko ischemické choroby srdeční u nositelů vzácné mutace PCSK9 je o 70–80 % nižší než u osob s běžným genotypem (14). Ostatně pozornost věnovanou možné roli PCSK9 při terapeutickém snižování LDLc významně podpořila kazuistika zcela zdravé ženy, nositelky dvou mutací v genu pro PCSK9 vedoucích k prakticky úplné poruše sekrece tohoto proteinu. Zcela asymptomatická pacientka byla náhodně vyšetřena v rámci rodinného screeningu (záchyt koncentrace LDLc 1,0 mmol/l u matky pacientky). Ve věku 32 let vyšetřená neměla žádné známky onemocnění, ani podrobné vyšetření neodhalilo abnormality. Probandka měla dvě děti, univerzitní vzdělání a pracovala jako cvičitelka aerobiku. Už uvedené charakteristiky svědčí pro to, že neměla postižení důležitých tělesných či mentálních funkcí. Hlavní pozoruhodnost představoval tedy její lipidogram: celkový cholesterol 2,6 mmol/l, HDLc 1,7 mmol/l, normální trigylceridemie (1,3 mmol/l) a zejména extrémně nízká hladina LDL-c 0, 36 mmol/l. Kromě zásadního významu popsaného případu pro další výzkum v oblasti pochopení role PCSK9 ukazuje uvedená kazuistika, že i extrémní a navíc celoživotní

snížení LDLc nemá negativní důsledky (15). Snížení LDLc samo o sobě nezpůsobuje pravděpodobně žádné zásadní problémy. Ty mohou vyvolat spíše některé stavy (viz výše příčiny hypobetalipoproteinemie), u nichž snížení LDLc způsobují jiné mechanismy nežli urychlení katabolismu LDL částic.

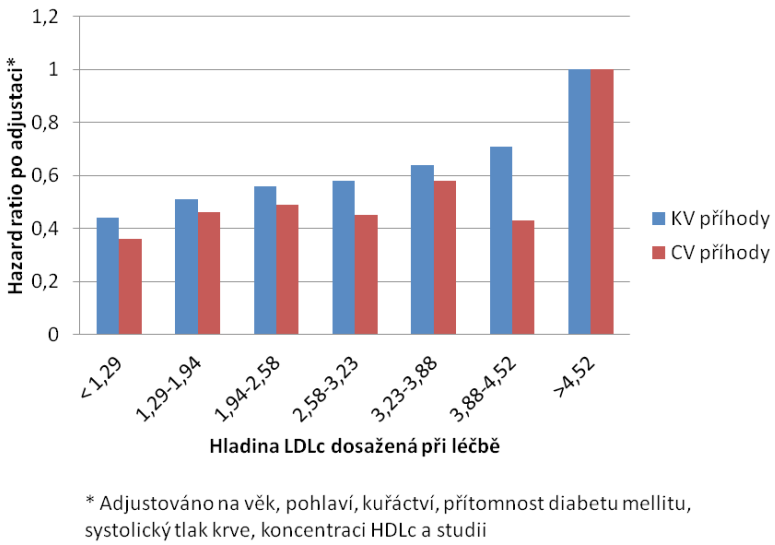
Dosahování velmi nízkých hladin LDLc při léčbě statiny

Ihned na začátku tohoto odstavce si připomeňme, že doporučené cílové hladiny LDLc se jenom v posledních 20 letech snížily na téměř polovinu- ještě v roce 1993 doporučoval konsenzus evropských odborných společností jako cílovou hodnotu LDLc pro pacienty s manifestním KV onemocněním koncentraci nižší než 3,0 mmol/l (16). Vnímejme tedy doporučené cílové hodnoty jako výsledek řady intervenčních studií, které prokázaly, že nižší hladina LDLc dosažená terapií statinem je spojena se zlepšením prognózy. Méně důkazů, ale přece jen nějakou klinickou evidenci máme pro příznivý efekt snižování LDLc ne-statinovými terapiemi. Jistě lze namítat, že statiny mají řadu tzv. mimolipidových účinků a nelze tedy všechny jejich pozitivní efekty vysvětlit pouze snížením LDLc. Ale při hledání odpovědi na otázku, s jakou hladinou LDLc se můžeme v prevenci aterosklerózy spokojit resp. pod jakou úrovní LDL cholesterolemie už benefit pacientovi jeho snižováním nepřinášíme, nemusíme tyto efekty zohledňovat. Přínos ze snižování LDLc statiny se zdá být neohraničený spodní úrovní koncentrace LDLc. Naznačily to některé dříve publikované studie používající agresivní statinovou terapii. Srovnáme-li dvě studie s maximálními dávkami atorvastatinu (REVERSAL) a rosuvastatinu (ASTEROID), ve kterých účastníci na konci studie dosahovali hladin LDLc pod 2 mmol/l vidíme, že pozitivní ovlivnění primárního sledovaného cíle (změna celkového objemu ateromu hodnoceného intravaskulárním ultrazvukem) bylo dosaženo pouze ve studii ASTEROID *(Tabulka 1)*.



Obrázek 2. Poměr rizik vaskulárních příhod ve studii PROVE-IT podle hladiny LDLc dosažené při léčbě

Průměrná hladina LDLc na konci studie ASTEROID přitom byla pouhých 1,55 mmol/l (17, 18). Další důkazy o příznivém vlivu velmi nízkých hladin LDLc na kardiovaskulární prognózu přinesly studie srovnávající konvenční (méně intenzivní) a agresivní (intenzivní) statinovou terapii. Studie Treat to New Targets (TNT) testovala základní dávku 10 mg atorvastatinu ve srovnání s maximální dávkou 80 mg u nemocných v sekundární prevenci ICHS a potvrdila jednoznačně přínos intenzivnější terapie ve smyslu snížení rizika velkých cévních příhod. Ten byl patrný i ve skupině 98 nemocných, kteří při léčbě dosáhli snížení hladiny LDL-c pod 1 mmol/l (průměr 0,9 mmol/l). Ani ve studii TNT nepozorovali investigátoři zvýšený výskyt nežádoucích účinků v podskupině s extrémním snížením LDLc ve srovnání se zbytkem kohorty (19). Podobná data přineslo zhodnocení efektivity statinů u nemocných s hladinami LDLc pod 1,5 mmol/l léčených v podmínkách ambulantní péče. Po dvouleté periodě vyhodnotili američtí autoři práce, že podávání statinů přinášelo prospěch (nižší celková mortalita) i v kontextu dosahování velmi nízkých hladin LDLc a bylo zřetelné i u podskupiny téměř 600 osob, jejichž koncentrace LDLc byla snížena pod 1mmol/l (20). I ve studii PROVE-IT srovnávající pravastatin s atorvastatinem měli pacienti s nejnižšími hladinami LDLc (< 1,0 mmol/l) lepší prognózu a to i ve srovnání s těmi s LDL v „doporučeném" rozmezí do 1,8 mmol/l (obrázek 2) (21).



Obrázek 3. Riziko velké vaskulární příhody podle dosažené hladiny LDLc ve statinových studiích

Důkazů o tom, že snižování hladin LDLc statiny je spojeno s prospěchem i při dosažení hodnot LDLc pod úrovní cílových hodnot doporučovaných v současnosti, máme dostatek. Elegantně je v nedávné době shrnuli autoři rozsáhlé metaanalýzy

8 statinových studií. Ukázali, že ve srovnání s referenční skupinou s neuspokojivě kontrolovaným LDLc > 4,5 mmol/l při léčbě mají nemocní s koncentrací LDLc nižší než 1,3 mmol/l snížení relativního rizika všech makrovaskulárních příhod o 56 %, koronárních příhod o 53 % a cerebrovaskulárních příhod dokonce o 63 % (p< 0,001). Snížení rizika bylo patrné už od mírných redukcí LDLc a plynule pokračovalo až k nejnižším hodnotám *(obrázek 3)* (22).

Co z toho vyplývá?

Existuje řada důkazů, že nízká hladina LDLc spojená s urychlením katabolismu LDL částic navozená „přirozeně" genetickou odchylkou nebo farmakologicky statinem má příznivý dopad na riziko cévních příhod a je dokonce spojena s nižší celkovou mortalitou. Snižování LDLc pod úroveň současných cílových hodnot se jeví jako nejenom bezpečné (ve všech citovaných studiích nebyla hladina LDLc pod 1,5 mmol/l spojena s nárůstem počtu nežádoucích účinků sledovaných v širokém spektru), ale dokonce prospěšné. Úvahy o snižování hladin LDLc do pásma kolem 1,0 mmol/l či ještě níže jsou nyní velmi aktuální. S příchodem nových terapií se pravděpodobně dočkáme možnosti dovést mnohem více nemocných k dosud nedosažitelným hodnotám LDLc. Nejrychleji na cestě ke klinickému využití postupují inhibitory PCSK9 ve formě blokujících monoklonálních protilátek, které nyní procházejí 3. fází klinického hodnocení (23). Již nyní víme o jejich výjimečné LDLc snižující účinnosti, díky níž nejsou u léčených pacientů hodnoty LDLc pod 1,0 mmol/l nijak vzácné. Uvidíme, zdali výsledky probíhajících studií potvrdí teoretickou možnost (obrázek 4), že dramatické snížení koncentrací LDLc s pomocí těchto molekul sníží výskyt kardio- a cerebrovaskulárních příhod a pomůže snížit trvající vysoké reziduální kardiovaskulární riziko u řady nemocných léčených aktuálně maximální hypolidemickou léčbou.

Podpořeno částečně grantem
IGA MZ ČR NT 11307-5.

LITERATURA

1. Austin MA. Plasma triglyceride as a risk factor for cardiovascular disease. Can J Cardiol 1998, Suppl B:14B-17B.
2. The Emerging Risk Factors Collaboration Major lipids, apolipoproteins and risk of vascular disease: individual data analysis of 302,430 participants from 68 prospective studies. JAMA 2009, 302: 1993–2000.
3. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. Lancet 2010, 375(9726): 1634-9.
4. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol 2013: S0735-1097.
5. Stone NJ, Robinson, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. J Am Coll Cardiol 2013, pii: S0735-1097.
6. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Atherosclerosis 2011, 217(1): 3-46.
7. Bruthans J, Cífková R, Lánská V et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in the Czech Republic between 1985 and 2007. Eur J Prev Cardiol 2012, 21: 829-839.
8. Cholesterol Treatment Trialists´Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005, 366: 1267–78.
9. Vuorio AF, Miettinen TA, Turtola H et al. Cholesterol metabolism in normal and heterozygous familial hypercholesterolemic newborns. J Lab Clin Med 2002, 140: 35-42.
10. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. J Am Coll Cardiol 2004, 43: 2142-6.
11. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. Curr Opin Lipidol 2014, 25: 161-8.
12. Zhu P, Goh YY, Chin HF et al. Angiopoietin-like 4: a decade of research. Biosci Rep 2012, 32: 211-9.
13. Berge KE, Ose L, Leren TP. Missense mutations in the PCSK9 gene are associated with hypocholesterolemia and possibly increased response to statin therapy. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006, 26: 1094-100.
14. Cohen CJ, Boerwinkle E, Mosley TH, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL and protection against coronary heart disease. N Engl J Med 2006, 354: 1264–1272.
15. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. Am J Hum Genet 2006, 79: 514-23.
16. Kalevi Pyörälä, Guy De Backer, Ian Graham, Philip Poole-Wilson, David Wood. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the task force of the European Society of cardiology, European atherosclerosis Society and European society of Hypertension. Atherosclerosis 1994, 110: 121-161.
17. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004, 291: 1071-80.
18. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA 2006, 295: 1556-65.
19. LaRosa JC, Grundy SM, Kastelein JJP et al. Safety and Efficacy of Atorvastatin-Induced Very Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Patients With Coronary Heart Disease (a Post Hoc Analysis of the Treating to New Targets [TNT] Study). Am J Cardiol 2007, 100: 747–752.
20. Leeper NJ, Ardehali R,. deGoma EM et al. Statin Use in Patients With Extremely Low Low-Density lipoprotein Levels Is Associated With Improved Survival. Circulation 2007, 116: 613-618.
21. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA et al. Can Low-Density Lipoprotein Be Too Low? The Safety and Efficacy of Achieving Very Low Low-Density Lipoprotein With Intensive Statin Therapy. Am Coll Cardiol 2005, 46: 1411– 6.
22. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. J Am Coll Cardiol 2014, 64: 485-94.
23. Prusíková M, Vrablík M. Novinky ve farmakoterapii dyslipidemií. Remedia 2014, v tisku.

Familiární hypercholesterolémie stále neznámá?

MUDr. Martina Prusíková, Ph.D., PHDr. Lucie Schwarzová, Ph.D., doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., prof. MUDr. Richard Češka, CSc

III. interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Souhrn

Familiární hypercholesterolémie je onemocnění ohrožující zdraví a životy velké skupiny obyvatel ČR. Dosud klinicky jednotně definované onemocnění se postupně s novými znalostmi o jeho molekulárně-genetické etiopatogenezi rozpadá do více samostatných jednotek s podobným fenotypem a různým genetickým podkladem. Situaci navíc komplikuje zjištění, že dle prvotních informací monogenní onemocnění je nejspíše, jako velká většina ostatních metabolických poruch, spíše onemocněním polygenním. Tyto skutečnosti v žádném případě nesnižují význam diagnostiky a léčby klinické FH. Ba naopak se nyní jeví možnost molekulárně-genetického vyšetření jako velmi zajímavá a v budoucnu využitelná a žádoucí informace.

Klíčová slova: familiární hypercholesterolémie, rodokmen, molekulárně-genetické vyšetření, LDL-receptor, mutace

Úvod

Familiární hypercholesterolémie (FH) je onemocnění známé mnoho let. Dlouhé desítky let bylo toto onemocnění považováno za jednu diagnostickou jednotku charakterizovanou klinickou a biochemickou podstatou onemocnění. Toto onemocnění se projevuje izolovaným zvýšením celkového cholesterolu a LDL cholesterolu (low density lipoproteins) a klinickými příznaky jako jsou šlachové xantomy, arcus lipoides corneae a xantelasma palpebrarum. Komplikací onemocnění je časný akcelerovaný průběh aterosklerózy v různých lokalizacích (infarkt myokardu, ateroskleróza karotického povodí a s ní spojený výskyt iktů nebo ateroskleróza periferních tepen, komplikující se chronickou či akutní končetinovou ischémií).

V průběhu druhé poloviny minulého století byla odhalena více než jedna genetická příčina FH a tím se tedy původně jedna klinická diagnóza rozpadá na více etiopatogenetických molekulárně-geneticky podmíněných diagnóz. Na první pohled by se mohlo zdát, že takovéto dělení a klasifikace nemá pro reálný život pacienta a jeho ošetřujícím lékařem zvolený léčebný postup žádný podstatný vliv. V poslední době se ukazuje, že opak je pravdou.

Během několika posledních desítek let narůstá počet pacientů s dyslipidemiemi a mimo jiné i s FH. Příčinou je nejen kombinace nevhodného životního stylu s genetickými vlohami jednotlivců, ale i cílená snaha lékařů a poskytovatelů zdravotní péče o vyhledávání postižených jedinců. Systém preventivní péče v České republice obsahuje laboratorní kontroly lipidogramu u jedinců obou pohlaví v 18, 30, 40, 50 a 60 letech jejich věku (1). Vzhledem k tomu, že se nejčastější mutace způsobující FH vyskytují v populaci přibližně s frekvencí 1:500, měla by skupina pacientů s tímto onemocněním čítat více než 20 tisíc jedinců. V této souvislosti je potřeba zmínit celonárodní unikátní projekt MedPed (Make early diagnoses to Prevent early deaths in Medical Pedigrees – včasným stanovením diagnózy zabránit předčasným úmrtím v postižených rodinách). Tento projekt sdružuje lékaře specializované na léčbu těžkých, převážně dědičných poruch metabolismu lipidů. V rámci tohoto projektu byla vytvořena databáze shromažďující informace o nemocných, kteří trpí FH. Nedílnou součástí projektu je snaha o vyhledávání a dispenzarizaci jejich rodinných příslušníků se stejným onemocněním. Tomuto cíli napomáhá také nově konstituovaná organizace sdružující nemocné a jejich příbuzné s názvem Diagnóza FH, z.s. (www.diagnozafh.cz)

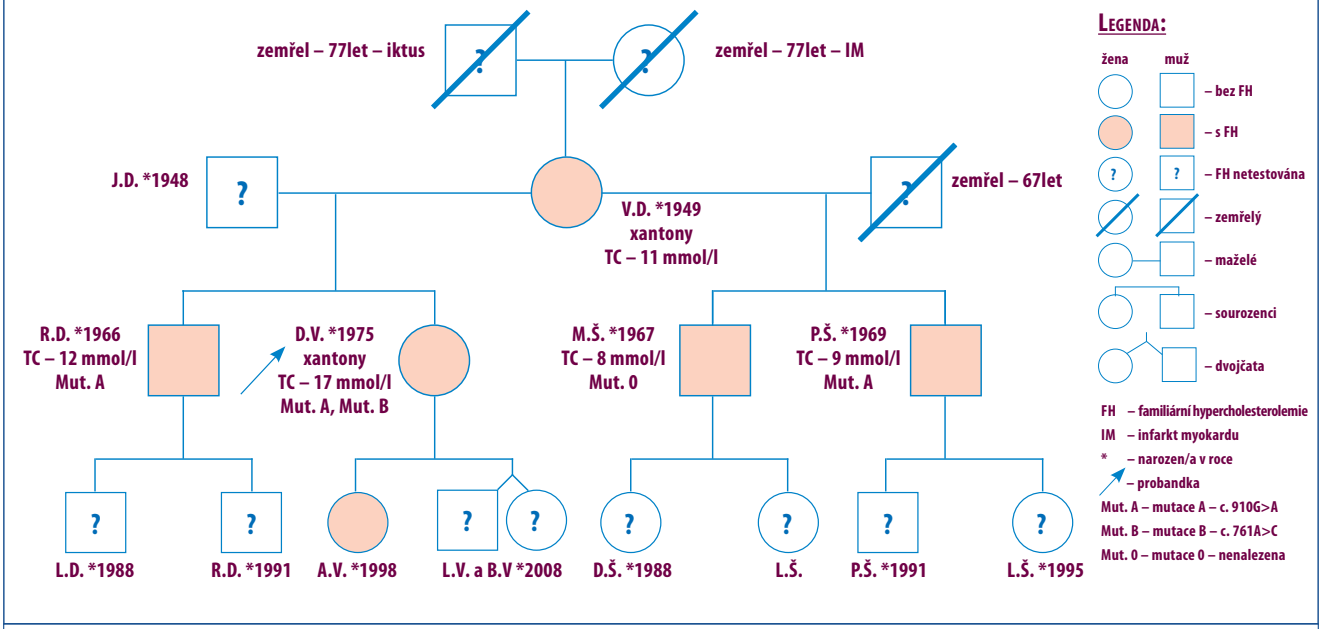
FH se dědí (kromě raritních případů) autozomálně dominantním přenosem alel, proto má každý prvostupňový příbuzný 50% riziko toto onemocnění také zdědit. V době vzniku tohoto článku je v České republice známo a v databázi MedPed vedeno více než 6100 pacientů s diagnózou familiární hypercholesterolémie, tedy více než 30 % z předpokládaného počtu 20 tisíc (2).

Regulace metabolismu LDL částic na úrovni buňky

Přestože syntéza, sekrece a metabolismus sérových lipoproteinů jsou procesy ovlivňované velkým množstvím genetických i negenetických faktorů, koncentrace LDL-cholesterolových částic je do značné míry definována aktivitou LDL receptorové dráhy. LDLr je povrchový glykoprotein s vysokou afinitou k mimobuněčným lipoproteinovým částicím obsahujícím na svém povrchu apolipoprotein B (apo B-100). Vzniklý LDLr-lipoproteinový komplex je následně internalizován endocytózou za pomoci klathrinové výstelky. V kyselém prostředí endozómu je vazba receptoru a lipoproteinové částice uvolněna a receptor se vrací zpět na povrch buňky. Lipoprotein je rozložen v lysozómech a uvolněný cholesterol snižuje transkripci genů pro LDLr a biosyntézu cholesterolu v buňce (3).

Regulace LDL receptorové aktivity

LDLr je dále regulován sekrecí PCSK9, která vazbou na LDLr na povrchu i uvnitř buňky inhibuje jeho aktivitu (4). Transkripce LDL



Obrázek č. 1: Rodokmen rodiny probandky D. V.

receptorového proteinu je v buňce stimulována vazbou proteinu SREBP (Steroid Response Element Binding Protein) na Steroid Response Element při poklesu hladiny intracelulárního cholesterolu. Tímto způsobem je produkce LDLr zvyšována při podávání léčiv obsahujících inhibitory hydroxy-methylglutaryl koenzym A reduktázy (HMG-koenzymA reduktázy). Druhým hlavním regulátorem aktivity LDLr je jaderný receptor LXR (Liver X Receptor), indukující transkripci proteinu IDOL (Inducible Degrader of the LDLr), který spouští ubikvitinaci (označení molekuly proteinem ubikvitinem) LDLr molekul určených k následné degradaci v proteasomech (5).

LDL receptor

Zdaleka nejčastější příčinou FH jsou mutace v genu pro LDLr, kdy vznikající defektní protein není schopen vykonávat některou ze svých základních funkcí, případně není vůbec exprimován (3). Gen je umístěn na krátkém rameni devatenáctého chromozómu (19p13.1–13.3), je složen z 18 exonů a zahrnuje přibližně 45 kb, vznikající protein má délku 860 aminokyselin. Spektrum doposud popsaných mutací zahrnuje prakticky všechny funkční domény genu (signalizační doména, ligand vázající doména, EGF (epidermal growth factor) prekurzorová doména, sacharidy vázající doména, transmembránová a cytoplazmatická doména), málokterá z nalézaných variant je přítomna u více nepříbuzných jedinců s FH. Výjimku tvoří několik případů popsaného tzv. efektu zakladatele v geneticky izolovaných populacích (6 – 10). V České republice bylo nalezeno poměrně široké spektrum mutací, z nichž však tři dominují a tvoří téměř 40 % všech vyskytujících se mutací (11). Opět se nejpravděpodobněji jedná o efekt zakladatele ve středoevropské populaci, neboť stejné nejčastější mutace jsou hlášeny i z Polska, Rakouska a Německa (12 – 14). Obecně však lze říci, že velký počet FH postižených rodin nese svou vlastní, unikátní mutaci, což poněkud komplikuje snahu o predikci klinických (fenotypových) projevů na podkladě genotypizace provedené v molekulárně genetické laboratoři.

Rodokmen

Zajímavost a nejednotnost klinické a genetické charakteristiky FH představíme na příkladu rodokmene rodiny, která je již řadu let v péči Centra preventivní kardiologie (CPK) na 3. interní klinice Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze. Jednotliví členové rodiny, postižení hypercholesterolémií a tedy vykazující stejný fenotyp, se vzájemně liší v genotypech. Probandem této rodiny je paní D.V. rok narození 1975, která má z rodiny nejvýraznější klinické postižení (viz obrázek č. 1). Hodnoty

Tabulka 1: Sekundární hyperlipoproteinémie *(částečně podle Chaita a Brunzella)* (15)

	Izolovaná hypercholesterolémie	Kombinovaná hyperlipoproteinémie
Sekundární příčiny	Mentální anorexie	Mentální anorexie
	Primární biliární cirhóza	Primární biliární cirhóza
	Akutní intermitentní porfyrie	Akutní intermitentní porfyrie
		Diabetes mellitus
		Akromegalie
		Léčba diuretiky
		Léčba systémovými kortikoidy
		Léčba retinoidy
		Léčba estrogeny

celkového cholesterolu této ženy se bez léčby pohybují okolo 17 mmol/l, pacientka má přítomny i šlachové xantomy, zatím je bez přítomnosti aterosklerotických komplikací. Genetickým vyšetřením bylo zjištěno, že pacientka DV je nositelka mutací v genu pro LDL receptor c.910G>A (Mut A) a c.761A>C (Mut B). Tato pacientka má jednoho vlastního bratra R. D. rok narození 1966 s nativními hodnotami celkového cholesterolu přibližně 12 mmol/l (nositel LDLR mutace c.910G>A (Mut A). Dále pak má dva bratry nevlastní (shodná matka, jiný otec): M. Š. rok narození 1967 s maximální hodnotou celkového cholesterolu bez léčby okolo 8 mmol/l, bez mutací v LDL receptorovém genu) a P. Š. rok narození 1969 s maximální hodnotou celkového cholesterolu bez léčby okolo 9 mmol/l a s mutací v LDLR genu c.910G>A (Mut A). V péči CPK je také matka probandky paní V. D. rok narození 1949. Tato pacientka má nativní hodnotu celkového cholesterolu bez léčby okolo 11 mmo/l, stejně jako její dcera trpí šlachovými xantomy. Otec probandky J. D. rok narození 1946 byl v CPK vyšetřen pouze jednorázově, jeho lipidogram byl v hodnotách normálního rozmezí a tedy nesplňoval klinická kritéria pro FH, genetické vyšetření v té době nebylo indikováno. Otec dvou bratrů probandky nikdy vyšetřen nebyl, jeho hodnoty lipidogramu ani genetické vyšetření nejsou k dispozici. V generaci dětí probandky a jejich bratranců a sestřenic je známo 9 jedinců, z nichž pouze 3 byli vyšetřeni a jsou dosud v péči CPK, ostatní vzhledem k noncompliance vyšetřeni nebyli viz *Obrázek č. 1*.

Tabulka 2: Srovnání lipidogramů různých podskupin souboru pacientů sledovaných v CP

Parametr (mmol/l)	TC	TG	HDL – C	LDL – C
Celkem	9,732 ± 1,713	1,762 ± 0,654	1,722 ± 0,409	7,227 ± 1,689
Známá mutace LDLr (heterozygotní konstituce)	10,683 ± 2,560	1,713 ± 0,640	1,507 ± 0,255	7,734 ± 2,202
Známý FDB	9,442 ± 1,602	1,793 ± 0,696	1,776 ± 0,401	6,857 ± 1,547

(CPK – Centrum preventivní kardiologie, TC – celkový cholesterol, TG – triglyceridy, HDL – C – HDL cholesterol, LDL – C – LDL cholesterol, LDLr – LDL receptor, FDB – familiární defekt apolipoproteinu B-100)

Diferenciální diagnostika FH

Jak již bylo řečeno, familiární hypercholesterolémie je onemocnění definované jak klinicky, tak molekulárně-geneticky. Z klinického hlediska je při podezření na FH nutné opakování odběrů za standardních podmínek (vyloučení záměny vzorků nebo například gravidity). Nutné je také vyloučení sekundární příčiny těžké izolované hypercholesterolémie či kombinované hyperlipoproteinémie především závažnější hypothyreózy, nefrotického syndromu či mentální anorexie dále pak je žádoucí vyloučit dyslipidémii v důsledku nežádoucích účinků užívání některých léků: systémových kortikoidů, estrogenů, thiazidových diuretik a jiných viz *Tabulka č. 1*.

Z hlediska molekulárně-genetického se nejedná o jediné, etiopatogeneticky shodné onemocnění. Nejdéle známými a nejlépe prozkoumanými jsou příčinné autozomálně dědičné mutace v LDL receptoru. Těch bylo identifikováono více než 1740 (16). Již koncem 30. let 20. století zveřejnil Müller teorii, že familiární výskyt xantomů, vysokých hladin cholesterolu a infarktů myokardu je podmíněn defektem jednoho genu. V 60. letech pak Fredrickson a kol. prokázali, že fenotyp FH je spojen s poruchou metabolismu lipoproteinů o nízké hustotě (LDL cholesterolu). Goldstein a Brown v 70. letech pak přinesli objev LDL receptoru (LDLr) a prokázali, že příčinou FH jsou mutace genu pro tento receptor (17). Za tento objev dostali v roce 1985 Nobelovu cenu. Vlivem porušené funkce LDLr je výrazně snížena clearence LDL cholesterolu v jaterních buňkách a dochází k jeho hromadění ve stěnách cév a jiných tkáních. Klinické příznaky jsou zřetelnější u homozygotů než u heterozygotů, protože u homozygotů nejsou v důsledku postižení obou alel LDL receptory syntetizovány vůbec nebo jsou syntetizovány nefunkční (případně velmi málo funkční receptory). Ve studiích na fibroblastech získaných od homozygotních pacientů byly prokázány mutace způsobující pokles funkce LDLr pod 2 % (tzv. receptor negativní mutace) a mutace způsobující pokles funkce LDLr na 2-25 % (tzv. receptor defektní mutace) (18). Naproti tomu zůstává u heterozygotů jedna alela plně funkční a aktivita LDLr je tedy alespoň 50 %. Homozygoti mají obvykle velmi vysoké koncentrace LDL cholesterolu (> 16 mmol/l), často trpí kožními xantomy a manifestní aterosklerózou v mladém věku (obvykle v prvních dvou dekádách věku života). Z důvodu velké vzácnosti homozygotní formy onemocnění (prevalence 1:1 milionu obyvatel) se termín FH nejčastěji užívá k popisu heterozygotů. U nich se koncentrace LDL cholesterolu zvyšuje na 2–3 násobek normy a je více ovlivněna interakcí s dalšími geny a vlivy vnějšího prostředí než u homozygotů. Stejně tak celkové KV riziko je u heterozygotů modulováno ostatními rizikovými faktory, zatímco u homozygotů se odvíjí často výhradně od koncentrace LDL cholesterolu (19).

Další genetickou odchylkou, která může klinicky přítomnou FH podmiňovat, je familiární defekt apolipoproteinu B 100 (FDB). Pacienti s těmito mutacemi vykazují normální aktivitu LDL receptoru, přestože mají snížené odbourávání LDL cholesterolu z cirkulace. Zatím jediná detekovaná mutace apolipoproteinu B 100 způsobující FDB se označuje R3500Q (opět může být přítomna jak v heterozygotní, tak i v raritní homozygotní konstituci) (20). Dále byly prokázány další mutace vedoucí k FDB, které jsou však velmi vzácné. Prevalence přítomnosti

alely pro FDB v heterozygotní konstituci je asi 1:800 obyvatel. Obvykle bývají klinické projevy FH podmíněné familiárním defektem apolipoproteinu B-100 mírnější (maximální hodnoty lipidogramu bývají nižší). Viz *Tabulka č. 2* s našimi vlastními výsledky ze souboru 527 dospělých pacientů splňujících klinická kritéria FH, kteří jsou v péči CPK.

Ani dnes není vždy možno prokázat typ genetické poruchy u pacientů s klinicky jednoznačnou FH, proto se dříve užíval pro tyto situace popis non FH/non FDB. Se zpřesňující se molekulárně-genetickou diagnostikou se i tato skupina postupně rozpadá na přesné etiopatogenetické byť mimořádně raritní jednotky. Jednou skupinou z nich je i autozomálně dominantní FH na podkladě aktivační mutace PCSK-9 (proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9) (21, 22). Tyto mutace nebyly zatím u žádného pacienta z České republiky prokázány. Typy mutací viz přehledně v *Tabulce č. 3*. V roce 2001 byla také popsána příčina občasně pozorované autozomálně recesivní formy FH – mutace v adaptorovém proteinu LDL receptoru (LDLRAP1) (23). Inaktivace funkce tohoto proteinu zabraňuje internalizaci komplexu LDL receptoru a jeho ligandu a celý komplex je tedy akumulován v buněčné membráně. Jedná se však o extrémně výjimečné případy a v ČR není diagnostika mutací tohoto genu v současné době prováděna.

Tabulka 3: Molekulárně-genetické typy FH (částečně dle 24)

Molekulárně-genetický typy FH	Typ dědičnosti	Gen	Gen
„Klasická" FH	AD	LDLr	1 : 500 (He), 1 : 1 milion (Ho)
FDB	AD	Apo B-100	1 : 800 (He), 1 : 4 miliony (Ho)
non FH/non FDB	AD	PCSK9	< 1 : 25 000 (He)
	AR	LDLRAP1	Velmi vzácné

(FH – familiární hypercholesterolémie, AD – autozomálně dominantní dědičnost, LDLr – LDL receptor, He – heterozygotní konstituce alel, Ho – homozygotní konstituce alel, FDB – familiární defekt apolipoproteinu B 100, Apo B-100 – apolipoprotein B-100, PCSK9 - proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9)

Vztah genotypu a fenotypu u FH

Korelace genotypu a fenotypu je u familiárních hypercholesterolemií velmi komplexním problémem. Obecně sice platí, že homozygoté pro mutaci v LDL receptorovém genu jsou postiženi nejhůře (hladina cholesterolu je přibližně dvojnásobná ve srovnání s heterozygoty, vnější projevy onemocnění jsou zřetelné již od dětství či rané dospělosti a projevy u heterozygotů jsou mírnější a s pozdějším nástupem (25), s rostoucím množstvím detailnějších poznatků o genetickém podkladě onemocnění se však jasně ukazuje, že FH nemá klasicky monogenní, ale spíše polygenní charakter. Záleží tedy nejen na charakteru příčinné mutace v některém ze známých genů (LDLr, apoB-100, PCSK9, LDLRAP1), ale i na konstelaci nejrůznějších polymorfismů v těchto a dalších modifikátorových genech. Jako ilustrativní příklad můžeme uvést situaci v genu pro PCSK9, kde mutace zvyšující afinitu proteinu k LDLr (gain of function) způsobuje hypercholesterolémii, naproti tomu mutace snižující afinitu (loss of function) a tedy redukující míru degradace LDL receptoru v buňce zapříčiní hypocholesterolémii a velké množství polymorfismů běžně se vyskytujících v tomto genu v závislosti na jejich vzájemné kombinaci moduluje míru klinických projevů onemocnění u mutantů LDL receptorového genu (26). Takovéto vzájemné interakce genů a kombinace jejich běžných variant pak mohou vysvětlit paradoxní případy těžkých familiárních hypercholesterolémií, kde nejsme ani se stále dokonalejšími diagnostickými metodami schopni nalézt kauzální mutaci, přítomnost pouze lehkých či dokonce žádných příznaků u nositelů (i homozygotních) inaktivujících mutací v genech pro LDLr, apoB-100 či PCSK9, nebo naopak těžký průběh onemocnění u heterozygotních nositelů mutací, které samy o sobě nemají na funkci produktu příslušného genu nikterak zničující dopad. Rozklíčování těchto složitých genetických sítí je tedy velkou výzvou pro budoucnost diagnostiky FH, která se neustále rozvíjí a rozšiřuje spektrum aplikovaných metod a přístupů. V České republice je molekulárně-genetické vyšetření genů odpovědných za FH prováděno pouze na několika pracovištích a vzhledem k výše uvedeným komplikacím, spojeným s hodnocením výsledků laboratorních analýz, jej stále nelze považovat za jednoduchou, rutinní diagnostickou proceduru.

Význam molekulárně genetické diagnostiky – léčebné možnosti staré i nové

Přestože by se mohlo zdát, že genetická diagnostika příčiny známého klinického onemocnění FH nemá u jednotlivce valný význam, není tomu tak. Geneticky prokázaná FH opravňuje ošetřujícího lékaře k užití vysokodávkované statinové terapie k cílovým hodnotám LDL cholesterolu pod 2,5 mmol/l. Dále pak u specifických skupin, které např. netolerují vysokodávkovanou statinovou terapii event. i v kombinaci s ezetimibem či pryskyřicemi, nebo na nejvyšší možné běžně dostupné statinové léčbě nedosahují zdaleka cílových hodnot, máme možnost užití aferézy (nebo v případě její nedosažitelnosti či špatné tolerance) nové medikamentózní léčby. V posledních letech přibývá možností léčby těžkých izolovaných hypercholesterolémií zatím v rámci klinických studií. Pro indikaci těchto látek je obvykle vhodná v některých případech i nutná informace o typu genetické mutace daného jedince. V současné době jsou nejdále ve výzkumu léky patřící do skupiny biologické léčby hypercholesterolémií především mipomersen a monoklonální protilátky proti PCSK9. Specifikem těchto látek je

parenterální subkutánní podání, které je dle našich vlastních zkušeností pacienty kladně přijímáno. Mipomersen je antisense terapie proti mRNA (mesenger ribonukleové kyselině) apolipoproteinu B-100. Po aplikaci dochází k zablokování tvorby apolipoproteinu B a tak je docíleno komplexního účinku na všechny lipoproteiny, které apolipoprotein B-100 obsahují. V klinické praxi to znamená, že se snižuje koncentrace apolipoproteinu B a hladina LDL cholesterolu o 25–60 % (27). Monoklonální protilátky proti PCSK9 zabraňují degradaci LDLr a tím snižují hladinu LDL cholesterolu o desítky procent. T.č. jsou ve fázi klinických studií nejpokročilejší tři zástupci: alirokumab, evolokumab a bococizumab. Podrobnější rozbor nových léčebných strategií ve fázi výzkumu přesahuje rámec toho článku, a proto odkazujeme na dostupnou domácí literaturu (28).

Závěr

Na základě rychle se rozvíjející molekulárně-genetické diagnostiky v oblasti detekce příčin FH docházíme k poznání, že familiární hypercholesterolémie je spíše skupinou mnoha různě podmíněných onemocnění než jednou monogenně dědičnou chorobou. Tento pohled na FH, jako na polygenní onemocnění je poměrně nový a původní koncept zcela narušující poznatek. Cílem tohoto článku bylo upozornit na tuto problematiku, zdůraznit nemalý klinický potenciál genetických informací a tím podtrhnout vhodnost centralizace těžkých klinických forem FH v centrech projektu MedPed (www.medped.cz), která mají přístup jak ke komplexní molekulárně-genetické diagnostice mutací způsobujících FH, tak i k nejnovějším léčebným strategiím.

Práce byla podpořena grantem:
IGA MZd ČR č. NT14186.

LITERATURA

1. www.vzp.cz
2. http://www.athero.cz/cze/projekt-medped/
3. Brown, M. S., and Goldstein, J. L. (1986) A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 232, 34–47.
4. Costet P, Krempf M, Cariou B: PCSK9 and LDL cholesterol: unraveling the target to design the bullet. Trends in Biochemical Sciences 2008, 33:426-434.
5. Zelcer N, Hong C, Boyadjian R, et al: LXR Regulates Cholesterol Uptake through Idol-dependent Ubiquitination of the LDL Receptor. Science 2009, 325:100-104.
6. Betard, C., Kessling, A. M., Roy, M., Chamberland, A., Lussier-Cacan, S., and Davignon, J. (1992) Molecular genetic evidence for a founder effect in familial hypercholesterolemia among French Canadians. Hum. Genet. 88, 529–536.
7. Loubser, O.,Marais, A. D.,Kotze, M. J.,Godenir, N.,Thiart, R.,Scholtz, C. L.,de Villiers, J. N.,Hillermann, R.,Firth, J. C.,Weich, H. F.,Maritz, F.,Jones, S., and van der Westhuyzen, D. R. (1999) Founder mutations in the LDL receptor gene contribute significantly to the familial hypercholesterolemia phenotype in the indigenous South African population of mixed ancestry. Clin. Genet. 55, 340–345.
8. Meiner V, Landsberger D, Berkman N, et al. A common Lithuanian mutation causing familial hypercholesterolemia in Ashkenazi Jews. Am J Hum Genet 1991 Aug;49(2):443e9.
9. Leitersdorf E, Reshef A, Meiner V, et al. A missense mutation in the low density lipoprotein receptor gene causes familial hypercholesterolemia in Sephardic Jews. Hum Genet 1993 Mar;91(2):141e7.
10. Gudnason V, Sigurdsson G, Nissen H, Humphries SE. Common founder mutation in the LDL receptor gene causing familial hypercholesterolaemia in the Icelandic population. Hum Mutat 1997;10(1):36e44.
11. Tichý L, Freiberger T, et al.: The molecular basis of familial hypercholesterolemia in the Czech Republic: Spectrum of LDLR mutations and genotype–phenotype correlations, Atherosclerosis 2012; 223 (2): 401-408.
12. Chmara M, Wasag B, Zuk M, et al. Molecular characterization of Polish patients with familial hypercholesterolemia: novel and recurrent LDLR mutations. J Appl Genet. 51(1): 95e106.
13. Nauck MS, Koster W, Dorfer K, et al. Identification of recurrent and novel mutations in the LDL receptor gene in German patients with familial hypercholesterolemia. Hum Mutat 2001 Aug;18(2):165e6.
14. Widhalm K, Dirisamer A, Lindemayr A, Kostner G. Diagnosis of families with familial hypercholesterolaemia and/or Apo B-100 defect by means of DNA analysis of LDL-receptor gene mutations. J Inherit Metab Dis 2007 Apr;30(2): 239e47.
15. Češka R, Hubáček JA, Králíková E et al. Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidémií, Triton, 2012, Praha.
16. Fokkema IFAC, Den Dunnen JT and Taschner PEM (2005). LOVD: easy creation of a locus-specific sequence variation database using an „LSDB-in-a-Box" approach. Hum Mutat. 2005 Aug;26(2):63-8.
17. GOLDSTEIN, JL., HOBBS, HH., BROWN, MS. Familial hypercholesterolemia. In SCRIVER, CHR., et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York, McGraw-Hill, Inc., 2001, vol. 3, p. 2863–2914.
18. HOBBS, HH., BROWN, MS., GOLDSTEIN, JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. Hum Mutat, 1992, 1, No. 6, p. 445–466.
19. RADER, DJ., COHEN, J., HOBBS, HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. J Clin Invest, 2003, 111, No. 12, p. 1795–1803.
20. INNERARITY, TL., WEISGRABER, KH., ARNOLD, KS., et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. Proc Natl Acad Sci USA, 1987, 84, No. 19, p. 6919–6923.
21. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. J Lipid Res. 2009;50(suppl):S172-S177.
22. Qian YW, Schmidt RJ, Zhang Y, et al. Secreted PCSK9 downregulates low density lipoprotein receptor through receptor-mediated endocytosis. J Lipid Res. 2007;48:1488-1498.
23. Garcia CK, Wilund K, Arca M, et al: Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. Science 2001, 292:1394-8.
24. Freiberger T, Vrablík M. Genetika hyperlipoproteinémií. Familiární hypercholesterolémie, Postgradualní medicína, 2007, 9, č. 4.
25. Fahed AC, Nemer GM. Familial hypercholesterolemia: the lipids or the genes? Nutr Metab (Lond) 2011;8:23.
26. Abifadel M, Rabès JP, Jambart S, et al: The molecular basis of familial hypercholesterolemia in Lebanon: spectrum of LDLR mutations and role of PCSK9 as a modifier gene. Human Mutation 2009, 30:E682-91.
27. Kastelein JJ, Wedel MK, Baker BF, et al. Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. Circulation 2006; 114: 1729–1735.
28. Prusíková M, Vrablík M. Novinky ve farmakoterapii dyslipidemií. Remedia 2014, v tisku.

Pacienti s familiární hypercholesterolémií už mají v ČR svou organizaci

Mgr. Kristýna Čillíková

Familiární hypercholesterolémie (FH) je z pohledu morbidity a mortality závažné onemocnění.

Jestliže se nediagnostikuje včas, 50 % mužů dostane infarkt myokardu a zemře ve věku do padesáti let, u žen je to 30 % úmrtí na infarkt myokardu před šedesátým rokem života.

Zřejmě nejdůležitějším faktem ale je, že se FH dnes dá velice dobře léčit hypolipidemiky a ke komplikacím vůbec nemusí dojít. „V současnosti máme díky úsilí spolupracovníků projektu MedPed zachyceno 30 procent z předpokládaného počtu nemocných v České republice, což je třetí nejlepší výsledek na světě. Před námi je jen Norsko a Nizozemsko, kde je screening familiární hypercholesterolémie ovšem podporován systematicky na vládní úrovni," říká doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., předseda České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT), která projekt MedPed dlouhodobě zastřešuje.

Familiární hypercholesterolémie se vyznačuje autozomálně dominantním typem dědičnosti s vysokou penetrancí, takže v každé rodině je zpravidla několik postižených členů. Laboratorně je onemocnění charakterizováno zvýšenými hodnotami celkového cholesterolu (> 8 mmol/l) a LDL cholesterolu (> 5 mmol/l). Šlachové xantomy nebo xantelasmata jsou specifickým projevem nemoci, ale bývají přítomny jen u části pacientů. Příčinou FH je defekt v genu pro LDL receptor, méně často defekt v genu PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin kexin-9). Klinicky neodlišitelným onemocněním je familiární defekt apoB-100 (FDB), jehož příčinou je mutace v genu pro apoB. Homozygotní FH je vzácná, hodnoty cholesterolu bývají asi dvakrát vyšší než v případě heterozygotní formy a ke klinické manifestaci dochází nejčastěji ve druhé dekádě života.

Letos byl založen spolek Diagnóza FH

FH je celoživotní onemocnění, které mnohdy přináší nelehké změny v životním stylu a podmiňuje potřebu užívat dlouhodobě statiny, většinou ve vysokých dávkávh. Řada pacientů si chce promluvit s někým, kdo má stejné onemocnění, chce vědět, jak se správně stravovat a hýbat se, nebo má zájem sledovat, jak se vyvíjejí možnosti léčby FH. Projekt MedPed a ČSAT proto založili pacientskou organizaci Diagnóza FH, z.s. Diagnóza FH má právní formu spolku (dříve nazývanou občanské sdružení) a je připravena zajistit poskytování psychosociální podpory nemocným s FH a jejich blízkým, předávat jim důležité informace o FH, zprostředkovat vzájemnou komunikaci pacientů s FH a hájit jejich zájmy při vytváření zdravotní politiky v ČR nebo při jednání s plátci zdravotní péče. Neméně důležitým cílem spolku je osvěta o FH v populaci: může zachránit život nebo zdraví stovkám osob, které o své diagnóze FH ještě nevědí. "O osvětu se letos velmi snažíme. U příležitosti Mezinárodního dne srdce na konci září se konala již druhá tisková konference spolku. Jsme v kontaktu s novináři z mnoha významných tištěných i internetových médií, natáčíme reportáže o nebezpečí geneticky podmíněného vysokého cholesterolu pro televize i rádia," jmenuje aktivity ČSAT a spolku Diagnóza FH doc. Vrablík. Od září se také v praxi rozbíhá nápad vytvořit regionální skupiny věkově a zájmově spřízněných pacientů s FH, které se budou v lokalitě svého bydliště scházet a podnikat společné aktivity - například posezení u kávy s výměnou zkušeností, vyslechnutí odborných přednášek lékařů nebo dietologů, společné výlety. "Rád bych dal v centru Prahy dohromady skupinku pacientů, kteří by se mnou chodili pravidelně běhat a cvičit. Sám se totiž nedonutím, prozrazuje jeden z prvních členů spolku, novinář Aleš. "Ze začátku budou o existenci spolku informovat své pacienty s FH hlavně lékaři z center MedPed. Z prvních ohlasů víme, že i pro ně je vznik spolku vítaná věc. Budou mít opět něco nového a užitečného, co budou moct svým chronicky nemocným nabízet. Budou také moci pomáhat s propojením věkově a zájmově blízkých pacientů," upřesňuje doc.Vrablík.

Máte ve své praxi pacienty s FH?

Informujte je o nově vzniklém spolku Diagnóza FH! Členství ve spolku Diagnóza FH je bezplatné a zájemci se mohou hlásit na: e-mailu komunikace@athero.cz nebo telefonním čísle +420 608 234 466.

Více informací je k dispozici na webu www.diagnozafh.cz nebo na facebooku: www.facebook.com/diagnozaFH.

Mám FH? Je tu on-line dotazník

„Zvláště bych vyzdvihl náš on-line dotazník, který pomáhá vyhledávat nové pacienty s FH. Každá osoba s podezřením na FH má možnost na webu anonymně vyplnit klíčové údaje osobní a rodinné anamnézy a dotazník odeslat do mailu odborníka MedPed, který jej v krátkém čase vyhodnotí a tazateli odpoví. Pokud se o FH zřejmě jedná, navrhneme jedinci návštěvu nejbližšího specializovaného pracoviště pro léčbu FH, kterých je po celé republice v současnosti přes šedesát. Naše písemné vyjádření zároveň slouží jako doporučení k vyšetření," popisuje doc. Vrablík jednoduchý způsob vyhledávání nových pacientů. Seznam center je uveden na www.athero.cz, sekce Projekt MedPed. „V některých západních zemích, například v Kanadě, musel být projekt MedPed kvůli nedostatku financí již před mnoha lety ukončen, což byla veliká škoda. Proto jsem velmi vděčný, že MedPed v České republice má své dlouholeté partnery, kteří umožňují jeho chod. Jsou jimi společnost KRKA, MSD, Pfizer a nově též Amgen a Sanofi."

DIAGNÓZA FH, z.s.

Perindopril arginin/indapamid/amlodipin: Prvá fixní trojkombinace v léčbě hypertenze: základní charakteristika

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.
Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn
Trojkombinace blokátoru systému renin-angiotenzin + blokátoru kalciových kanálů + diuretika představuje dle současných guidelines trojkombinaci volby. V článku je představena prvá fixní trojkombinace perindopril arginin + indapamid + amlodipin (Triplixam®) pro klinické použití, představující novou variantu fixní kombinace u hypertenze, vhodnou u všech pacientů s hypertenzí již léčených volnou trojkombinací antihypertenziv nebo u pacientů, kde není dosaženo kontroly TK při léčbě dvojkombinací antihypertenziv. Je vhodná i u závažnějších forem hypertenze. Je uvedena stručná charakteristika a klinické zkušenosti.

Klíčová slova: hypertenze, léčba, fixní kombinace, perindopril, amlodipin, indapamid

Úvod
Arteriální hypertenze jako nejčastější kardiovaskulární onemocnění je stále nedostatečně kontrolovaná léčebnými přístupy (1,2). Ke špatné kontrole hypertenze přispívá více faktorů, především však nedostatečná compliance a nízké používání kombinační léčby (2). Je přitom prokázáno, že kombinační léčba dvěma antihypertenzivy má až 5x výraznější antihypertenzní účinek oproti monoterapii v maximální dávce (3).

Používání fixních kombinací je vhodnou léčebnou strategií dle současných doporučení již při zahajování léčby hypertenze, především v případě středně závažné až závažné hypertenze (1,2). Častější použití fixních kombinací je výhodné, neboť zvyšuje ve srovnání s volnými kombinacemi compliance (adherenci, perzistenci) pacienta k terapii (4). Podle nedávných studií v ČR, které využívaly stanovování hladin antihypertenziv, jen menšina našich pacientů užívá správně doporučenou kombinační strategii dvou a více léků (5,6). Zlepšení compliance k léčbě může vést i ke zlepšení kontroly hypertenze. Příznivé ovlivnění compliance pomocí fixní kombinace dvou antihypertenziv či nyní nově fixní kombinace tří antihypertenziv přináší navíc ve srovnání s volnými kombinacemi i ekonomické úspory pro zdravotní systém (7). Častější používání kombinační léčby již od začátku léčebné strategie snižuje kardiovaskulární riziko (8,9).

Fixní trojkombinace perindopril-arginin/ indapamid/ amlodipin
Prvním dostupným přípravkem z fixních trojkombinací na našem trhu je perindopril-arginin/indapamid/amlodipin. Zde uvádíme stručnou charakteristiku.

Základní charakteristika a farmakodynamické vlastnosti
Perindopril arginin je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotenzin I na vazokonstrikční substanci angiotenzin II a ovlivňuje odbourávání bradykininu. Perindopril tak vede ke snížení angiotenzinu II a aldosteronu a zvýšení bradykininu. Antihypertenzivní účinek perindoprilu se projevuje rovněž u osob s nízkou nebo normální plazmatickou koncentrací reninu. Perindopril účinkuje prostřednictvím svého aktivního metabolitu, perindoprilátu. Ostatní metabolity jsou inaktivní.

Indapamid je derivát sulfonamidů s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretikům, který působí inhibicí zpětné absorpce sodíku v kortikálním dilučním segmentu. Zvyšuje vylučování sodíku a chloridů močí a v menší míře i vylučování draslíku a hořčíku, čímž zvyšuje diurézu a má antihypertenzivní účinek. V monoterapii má indapamid antihypertenzivní účinek trvající po dobu 24 hodin. Tento účinek se objevuje v dávkách, kdy jsou diuretické vlastnosti již minimální. U hypertoniků bylo při krátkodobém, středně – a dlouhodobém pozorování zjištěno, že indapamid neovlivňuje metabolismus lipidů a glycidů.

Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů, který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. Mechanismus antihypertenzivního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny. U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování jednou denně klinicky významně snižuje krevní tlak vleže i vestoje po celých 24 hodin. Amlodipin má i antianginozní vlastnosti.

Farmakologické vlastnosti fixní trojkombinace (Triplixam®) vyplývají z vlastností a charakteristiky jeho jednotlivých složek. Kombinace všech tří látek má synergický antihypertenzivní účinek. Výhodná je skutečnost, že každá ze složek Triplixamu má dlouhodobý 24hod antihypertenzní účinek a je vhodná pro podávání jedenkrát denně (1,2). Zároveň tato trojkombinace nabízí velmi dobrý profil snášenlivosti, vzhledem k tomu, že perindopril omezuje výskyt otoků kotníků spojených s amlodipinem, ten naopak snižuje možný výskyt dráždivého kašle indukovaný ACEI a indapamid podporuje a doplňuje metabolicky příznivý profil dvou výše zmíněných složek (10,12).

Farmakokinetické vlastnosti
Současné podávání perindoprilu-argininu/indapamidu a amlodipinu neovlivňuje jejich farmakokinetické vlastnosti ve srovnání s jejich odděleným podáváním.

Perindopril je po perorálním podání rychle absorbován a maximální koncentrace dosahuje za 1 hodinu (perindopril je proléčivo a perindoprilát je aktivní metabolit). Plazmatický poločas perindoprilu je 1 hodina. Konzumace jídla snižuje konverzi na perindoprilát, a tím i biologickou dostupnost; perindopril ve formě argininové soli by měl být podáván perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem. Distribuční objem volného perindoprilátu je přibližně 0,2 l/kg. Vazba perindoprilátu na proteiny krevní plazmy je 20 %, zejména na angiotenzin-konvertující enzym, je však závislá na koncentraci. Perindopril je proléčivo. Dvacet sedm procent podané dávky perindoprilu se dostane do krevního oběhu jako aktivní metabolit perindoprilát. Kromě účinného perindoprilátu má perindopril pět dalších metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximálních plazmatických koncentrací perindoprilátu je dosaženo za 3 až 4 hodiny. Perindoprilát se vylučuje močí a konečný poločas volné frakce je přibližně 17 hodin, následkem čehož je dosažení rovnovážného stavu během 4 dnů.

Indapamid je rychle a zcela absorbován z trávicího traktu. Maximální plazmatické koncentrace je u lidí dosaženo přibližně za 1 hodinu po perorálním podání. Vazba na plazmatické proteiny je 79 %. Poločas eliminace je 14 až 24 hodin (průměr 18 hodin). Opakované podávání nevede ke kumulaci. Vylučování probíhá zejména močí (70 % podané dávky) a stolicí (22%) ve formě inaktivních metabolitů.

Amlodipin je po perorální aplikaci terapeutické dávky dobře absorbován, maximálních plazmatických koncentrací dosahuje za 6–12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 64–80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna současným příjmem potravy. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie ukázaly, že vazba amlodipinu na bílkoviny krevní plazmy je přibližně 97,5 %.

Amlodipin je rozsáhle metabolizován v játrech na neúčinné metabolity, přičemž 10 % amlodipinu se vyloučí močí v nezměněné formě a 60 % ve formě metabolitů. Terminální plazmatický poločas eliminace je asi 35 až 50 hodin, což umožňuje podávání jednou denně.

Složení a dávkování

Přípravek Triplixam® je k dispozici ve čtyřech různých silách umožňujících dostatečnou flexibilitu dávkování:

1. Triplixam® 5 mg/1,25 mg/5 mg;
2. Triplixam® 5 mg/1,25 mg/10 mg;
3. Triplixam® 10 mg/2,5 mg/5 mg;
4. Triplixam® 10 mg/2,5 mg/10 mg.

(Ad 1. jedna potahovaná tableta obsahuje perindopril arginin 5 mg, indapamid 1,25 mg a amlodipin 5 mg. Ad 2. jedna potahovaná tableta obsahuje perindopril arginin 5 mg, indapamid 1,25 mg a amlodipin 10 mg. Ad 3. jedna potahovaná tableta obsahuje perindopril arginin 10 mg, indapamid 2,5 mg a amlodipin 5 mg. Ad 4. jedna potahovaná tableta obsahuje perindopril arginin 10 mg, indapamid 2,5 mg a amlodipin 10 mg).

Triplixam® tak splňuje jeden z hlavních požadavků na moderní fixní kombinaci, kterou je dostatečná flexibilita pro úpravu dávky dle hodnot krevního tlaku pacienta či jeho KV rizika.

Klinické zkušenosti a/perindopril + amlodipin

Perindopril i amlodipin jsou velmi účinnými antihypertenzivy, která mají díky svým farmakodynamickým a farmakokinetickým vlastnostem dostatečný 24hodinový antihypertenzní účinek. Perindopril jako inhibitor ACE a v menší míře také amlodipin jako zástupce BKK mají i metabolicky výhodné působení, neboť snižují riziko vzniku diabetes mellitus. Obě látky byly vyzkoušeny u celé řady zajímavých a klinicky významných studií, jejichž podrobný výčet přesahuje rámec tohoto sdělení. Příznivé účinky perindoprilu ve zlepšení kardiovaskulární prognózy byly dokumentovány u více než 50 000 nemocných s různými diagnózami (hypertenze, ICHS, stav po CMP, diabetes mellitus) v celé řadě studií, jako byly EUROPA (13), PROGRESS (14), ASCOT (15,16), ADVANCE (17), PREAMI (18) či PEP CHF (19).

b/Perindopril + indapamid

Rovněž kombinace perindoprilu + indapamidu má aditivní účinek na krevní tlak a 24hod. antihypertenzní působení při podávání 1x denně. Výhodou této kombinace jsou i neutrální a metabolicky pozitivní účinky jednotlivých složek. Obě látky byly úspěšně vyzkoušeny u řady zajímavých klinických studií jako PROGRESS (14), ADVANCE (17) či HYVET (21).

c/ Perindopril + indapamid + amlodipin

Je zřejmé, že velké množství klinických dat a vzájemně komplementární mechanismus účinku těchto tří uvedených molekul (a jejich úspěšných dvojkombinací) logicky vyústil ve volbu právě těchto látek pro první fixní trojkombinaci. Tato trojkombinace antihypertenziv nalézá také silnou podporu v současných guidelines pro léčbu hypertenze (1,2).

Nedávná analýza *Chalmerse a spol.* ze studie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation) nám poskytuje příležitost zhodnotit možné přednosti této trojkombinace (22). V hlavní studii ADVANCE byly jak známo hodnocenými léky ACE inhibitor perindopril a diuretikum indapamid podávané ve fixní kombinaci u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a vstupním TK 145/81 mm Hg. Výsledky hlavní studie ADVANCE byly publikovány již dříve (17). Fixní kombinace perindopril/indapamid ve srovnání s placebem významně snížila celkovou (- 14 %, p≤ 0,025) i KV mortalitu (- 18 %, p ≤ 0,027) (17).

Chalmersova analýza studie ADVANCE, nazývaná ADVANCE CCB (22), přináší výsledky porovnání účinků randomizovaného podávání kombinace perindoprilu a indapamidu podskupinám pacientů definovaných užíváním blokátorů kalciových kanálů (BKK) při vstupním vyšetření. Konkrétně bylo hodnoceno ovlivnění závažných kardiovaskulárních příhod (primární sledovaný parametr), úmrtí z kardiovaskulárních příčin a celkové mortality.

Celkem 11 140 pacientů s diabetes mellitus 2. typu bylo náhodně zařazeno do skupin užívajících buď fixní kombinaci perindopril/indapamid (4/1,25 mg), nebo placebo. Účinky randomizované léčby na mortalitu a významné kardiovaskulární parametry byly hodnoceny v podskupinách definovaných vstupním užíváním blokátorů kalciových kanálů (BKK). Pacienti užívající BKK při vstupním vyšetření (n = 3 427) představovali skupinu s vyšším rizikem oproti pacientům neužívajícím BKK (n = 7 713), kteří ve větší míře užívali antihypertenziva a jiná léčiva s protektivním účinkem. Aktivní léčba, perindopril/indapamid u pacientů

TRIPLIXAM®

perindopril arginin / indapamid / amlodipin

3v1

VÍTĚZNÁ TROJKOMBINACE V LÉČBĚ HYPERTENZE

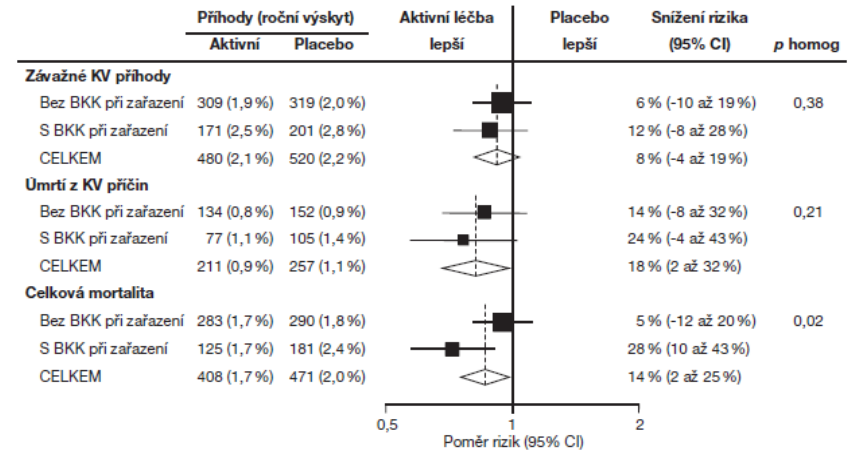
1× denně

Zkrácená informace o přípravku TRIPLIXAM®:
SLOŽENÍ*: Triplixam 2,5 mg/0,625 mg/5 mg obsahuje 2,5 mg perindoprilu argininu/ 0,625 mg indapamidu/ 5 mg amlodipinu; Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg obsahuje 5 mg perindoprilu argininu/1,25 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg obsahuje 5 mg perindoprilu argininu/1,25 mg indapamidu/10 mg amlodipinu; Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg obsahuje 10 mg perindoprilu argininu/2,5 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg obsahuje 10 mg perindoprilu argininu/2,5 mg indapamidu/10 mg amlodipinu. **INDIKACE*:** Substituční terapie pro léčbu esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindopril/indapamid a amlodipinu, podávanými současně v téže dávce. **DÁVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ*:** Jedna tableta denně, nejlépe ráno a před jídlem. Fixní kombinace není vhodná pro iniciální léčba. Je-li nutná změna dávkování, dávka jednotlivých složek by měla být titrována samostatně. *Pediatrická populace:* přípravek by se neměl podávat. KONTRAINDIKACE*: Dialyzovaní pacienti. Pacienti s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním. Závažná porucha funkce ledvin (Clcr < 30 ml/min). Středně závažná porucha funkce ledvin (Clcr 30–60 ml/min) pro Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg. Hypersenzitivita na léčivé látky, jiné sulfonamidy, deriváty dihydropyridinu, jakýkoli jiný inhibitor ACE nebo na kteroukoli pomocnou látku. Anamnéza angioneurotického edému (Quinckeho edému) souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE. Dědičný/ /idiopatický angioedém. Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body Upozornění a Těhotenství a kojení). Kojení (viz bod Těhotenství a kojení). Hepatální encefalopatie. Závažná porucha funkce jater. Hypokalémie. Závažná hypotenze. Šok, včetně kardiogenního šoku. Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Současné použití s aliskirenem u pacientů s cukrovkou nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (viz body Upozornění a Interakce). **UPOZORNĚNÍ*:** Zvláštní upozornění: *Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anémie:* postupujte opatrně v případě kolagenového vaskulárního onemocnění, imunosupresivní léčby, léčby allopurinolem nebo prokainamidem, nebo kombinace těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruše funkce ledvin. Monitorování počtu leukocytů. *Hypersenzitivita/angioedém, intestinální angioedém:* přerušte léčbu a sledujte pacienta až do úplného vymizení příznaků. *Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:* postupujte opatrně u alergických pacientů léčených desenzibilizací a nepoužívejte v případě imunoterapie jedem blanokřídlých. Alespoň 24 hodin před desenzibilizací dočasně vysaďte inhibitor ACE. *Anafylaktoidní reakce během LDL-aferézy:* před každou aferézou dočasně vysaďte inhibitor ACE. *Hemodialyzovaní pacienti:* zvažte použití jiného typu dialyzační membrány nebo jiné skupiny antihypertenziv. *Těhotenství:* nezahajovat užívání během těhotenství, v případě potřeby zastavit léčbu a zahájit vhodnou alternativní léčbu. *Hepatální encefalopatie:* ukončit léčbu. *Fotosenzitivita:* ukončit léčbu. Opatření pro použití: *Renální funkce:* U některých hypertoniků s existujícími zjevnými renálními lézemi, u nichž renální krevní testy ukazují funkční renální insuficienci, by měla být léčba ukončena a je možno ji znovu zahájit v nízké dávce nebo pouze s jednou složkou. Monitorujte draslík a kreatinin, a to po dvou týdnech léčby a dále každé dva měsíce během období stabilní léčby. V případě bilaterální stenózy renální artérie nebo jedné fungující ledviny: nedoporučuje se. Riziko arteriální hypotenze a/nebo renální insuficience (v případech srdeční insuficience, deplece vody a elektrolytů, u pacientů s nízkým krevním tlakem, stenózou renální artérie, městnavým srdečním selháním nebo cirhózou s edémy a ascitem): zahajte léčbu dávkami nižší dávce a postupně je zvyšujte. *Hypotenze a deplece vody a sodíku:* riziko náhlé hypotenze v přítomnosti preexistující deplece sodíku (zejména, je-li přítomna stenóza renální artérie): sledujte hladinu elektrolytů v plazmě, obnovte objem krve a krevní tlak, znovu zahajte léčbu nižším snížené dávce nebo pouze jednou složkou přípravku. Hladina sodíku: kontrolovat častěji u starších a cirhotických pacientů. *Hladina draslíku:* hyperkalémie: kontrolovat plazmatickou hladinu draslíku v případě renální insuficience, zhoršení funkce ledvin, vyššího věku (> 70 let), diabetes mellius, přidružené komplikace, zejména dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidózy a současné užívání kalium-šetřících diuretik, doplňků draslíku nebo doplňků solí obsahující draslík nebo jiných léků spojených se zvyšováním hladiny draslíku v séru. Hypokalémie: riziko u starších a/nebo podvyživených osob, cirhotických pacientů s edémem a ascitem, koronárních pacientů, u pacientů se selháním ledvin nebo srdečním selháním, dlouhým intervalem QT: sledovat plazmatickou hladinu draslíku. *Hladina vápníku:* hyperkalcémie: před vyšetřením funkce příštitných tělísek ukončete léčbu. *Renovaskulární hypertenze:* v případě stenózy renální artérie: zahajte léčbu v nemocnici v nízké dávce; sledujte funkci ledvin a hladinu draslíku. *Suchý kašel. Ateroskleróza:* u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární ischémií zahajte léčbu nízkou dávkou. *Hypertenzní krize. Srdeční selhání/těžká srdeční insuficience:* v případě srdečního selhání postupujte opatrně. Těžká srdeční nedostatečnost (stupeň IV): zahajte léčbu nižšími iniciálními dávkami pod lékařským dohledem. *Stenóza aortální nebo mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie:* v případě obstrukce průtoku krve levou komorou postupujte opatrně. *Diabetici:* V případě inzulin-dependentního diabetes mellitus zahajte léčbu iniciální nižší dávkou pod lékařským dohledem; během prvního měsíce a/nebo v případě hypokalémie sledujte hladinu glukózy v krvi. *Černoši:* vyšší incidence angioedému a zjevně menší účinnost při snižování krevního tlaku ve srovnání s jiným rasami. *Operace/anestezie:* přerušte léčbu jeden den před operací. *Porucha funkce jater:* mírná až středně závažná: postupujte opatrně. V případě žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů ukončete léčbu. *Kyselina močová:* hyperurikémie: zvýšená tendence k záchvatům dny. *Starší pacienti:* před zahájením léčby vyšetřit renální funkci a hladiny draslíku. Dávku zvyšovat opatrně. **INTERAKCE*:** *Kontraindikován:* Aliskiren u diabetických pacientů nebo pacientů s poruchou funkce ledvin. *Nedoporučuje se:* lithium, aliskiren u jiných pacientů než diabetických nebo pacientů s poruchou funkce ledvin, souběžná léčba inhibitorem ACE a blokátorem receptoru pro angiotenzin, estramustin, kalium-šetřící léky (např. triamteren, amilorid,...), soli draslíku, dantrolen (infúze), grapefruit nebo grapefruitová šťáva. *Vyžadující zvláštní opatrnost:* baklofen, nesteroidní antiflogistika (včetně kyseliny acetylsalicylové ve vysokých dávkách), antidiabetika (inzulín, perorální antidiabetika), Kalium-nešetřící diuretika a kalium-šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton), léky vyvolávající „Torsades de pointes", amfotericin B (i.v. podání), glukokortikoidy a mineralkortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulační laxativa, srdeční glykosidy, induktory CYP3A4, inhibitory CYP3A4. *Vyžadující určitou opatrnost:* antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika, jiná antihypertenziva a vazodilatancia, tetrakosaktid, allopurinol, cytostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid, anestetika, diuretika (thiazid nebo kličková diuretika), gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), sympatomimetika, zlato, metformin, jodované kontrastní látky, vápník (soli), cyklosporin, atorvastatin, digoxin, warfarin nebo cyklosporin, simvastatin. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ*:** Kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství a při kojení. Nedoporučuje se během prvního trimestru těhotenství. **FERTILITA*:** Reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozoií u některých pacientů léčených blokátory kalciového kanálu. **SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*:** Může být narušena v důsledku nízkého krevního tlaku, který se může vyskytnout u některých pacientů, zejména na začátku léčby. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** *Časté:* závrate, bolest hlavy, parestézie, vertigo, somnolence, dysgeusie, poruchy zraku, tinitus, palpitace, zčervenání, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), kašel, dušnost, bolest břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, nausea, zvracení, pruritus, vyrážka, makulopapulární vyrážka, svalové křeče, otok kotníku, asténie, únava, edém. *Méně časté:* eozinofilie, hypoglykémie, hyperkalémie vratná po přerušení léčby, hyponatrémie, insomnie, změny nálad (včetně úzkosti), poruchy nálady, deprese, poruchy spánku, hypoestézie, třes, synkopa, diplopie, tachykardie, vaskulitida, bronchospasmus, rýma, sucho v ústech, změny ve vyprazdňování střeva, kopřivka, angioedém, hypersenzitivní reakce, zejména dermatologické, u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím, alopecie, purpura, změna zabarvení kůže, hyperhidróza, exantém, fotosenzitivní reakce, pemfigoid, artralgie, myalgie, bolest v zádech, poruchy močení, močení během noci, zvýšená četnost močení, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynekomastie, bolest, bolest na hrudi, nevolnost, periferní edém, horečka, zvýšení hmotnosti, snížení hmotnosti, zvýšení sérové hladiny urey, zvýšení sérové hladiny kreatininu, pád. *Vzácné:* zmatenost, zvýšení sérové hladiny bilirubinu, zvýšení hladiny jaterních enzymů. *Velmi vzácné:* agranulocytóza, aplastická anémie, pancytopenie, snížení hemoglobinu a hematokritu, leukopenie, neutropenie, hemolytická anémie, trombocytopenie, alergické reakce, hyperglykémie, hyperkalcémie, hypertonie, periferní neuropatie, angina pectoris, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní), infarkt myokardu, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů; cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů; eozinofilní pneumonie, gingivální hyperplázie, pankreatitida, gastritida, hepatitida, žloutenka, abnormální hepatální funkce, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza, Quinckeho edém, akutní renální selhání. *Frekvence neznámá:* Deplece draslíku s hypokalémií, u určitých rizikových populací zvláště závažná, torsades de pointes (potenciálně fatální), možný rozvoj hepatální encefalopatie v případě jaterní insuficience, možnost zhoršení stávajícího akutního generalizovaného lupus erythematodes, EKG: prodloužený interval QT, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi. **PŘEDÁVKOVÁNÍ*. VLASTNOSTI*:** Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotenzin I na vazokonstriktor angiotenzin II. Indapamid je derivát sulfonamidů s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretikům. Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů (blokátor pomalých kanálů nebo antagonista kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. **BALENÍ*:** 30 tablet. Uchovávání: nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Doba použitelnosti: 2 roky. Doba použitelnosti po prvním otevření je 30 dní. Držitel rozhodnutí o registraci: **Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie.** Registrační čísla: 58/099/14-C, 58/100/14-C, 58/101/14-C, 58/102/14-C, 58/103/14-C. Datum poslední revize textu: 13. 6. 2014. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek není k dispozici v lékárnách. Přípravek je na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz.
*pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku

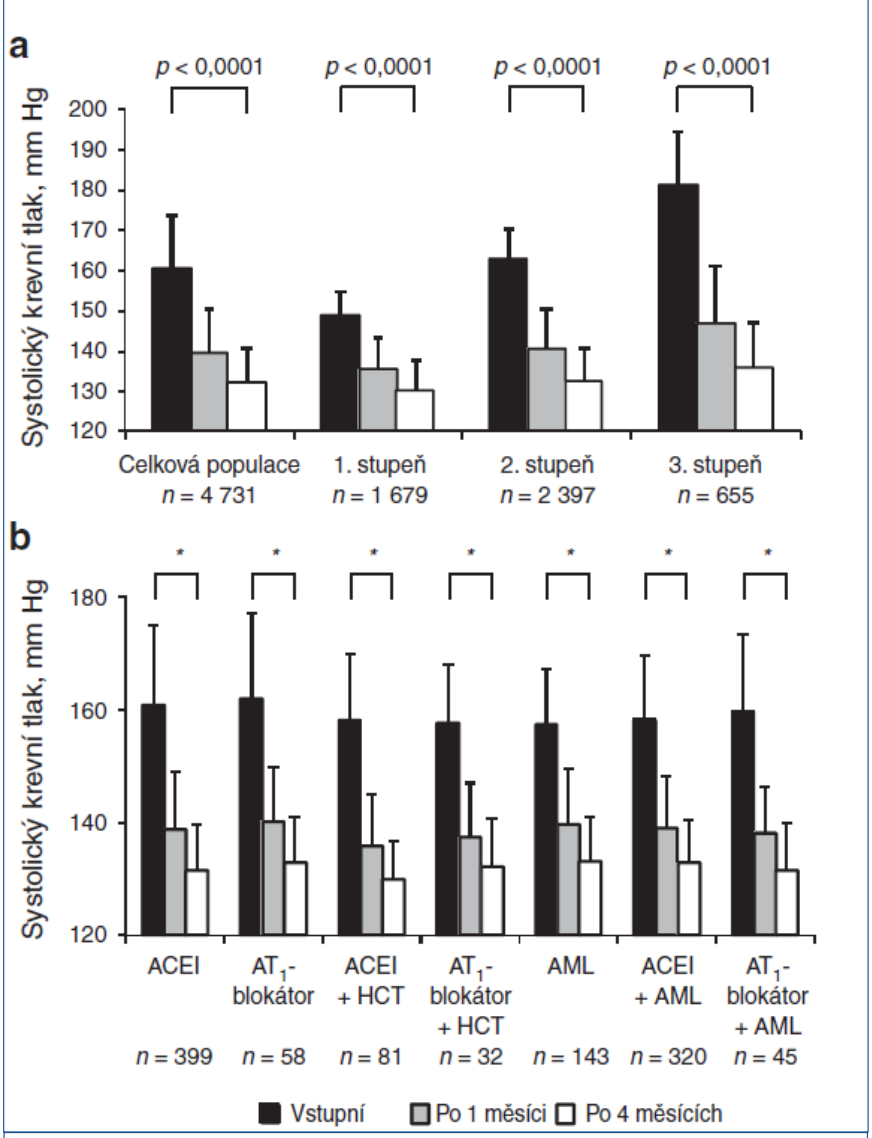
SERVIER s.r.o., Florentinum, Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1

SERVIER

s užíváním BKK, snížila relativní riziko úmrtí o 28 % (95% interval spolehlivosti 10 % – 43 %) při vstupním vyšetření oproti 5 % (–12 % – 20 %) u pacientů bez BKK (p homogenity = 0,02) a 14 % (2 % – 25 %) pro celou populaci. Podobně i snížení relativního rizika závažných kardiovaskulárních příhod dosáhlo hodnoty 12 % (–8 % – 28 %) versus 6 % (–10 % – 19 %) u osob užívajících, resp. neužívajících BKK při zařazení do studie, i když rozdíl nebyl statisticky významný (p homogenity = 0,38).



Obr. 1 Účinky randomizovaného použití fixní kombinační léčby perindopril/indapamid s/bez vstupního užívání BKK na závažné KV příhody a úmrtí ve studii ADVANCE CCB.



Obr. 2 Změny klinického krevního tlaku v průběhu studie PIANIST (a-celkově, b- v závislosti na předchozí antihypertenzní medikaci) *(Použité zkratky: ACEI - inhibitor ACE, HCT - hydrochlorothiazid, AML - amlodipin)*

Hlavní výsledky studie ADVANCE CCB jsou sumarizované na *Obr. 1*

U osob užívajících BKK nebylo zjištěno zvýšení výskytu nežádoucích účinků. Na základě výsledků studie ADVANCE CCB lze konstatovat, že kombinace perindoprilu a indapamidu spolu s BKK zvyšuje ochranu před úmrtím u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (22).

Ve studii ADVANCE CCB nebyla provedena podrobnější analýza podávaných BKK a proto jsou velmi zajímavé výsledky nedávné studie PIANIST (Perindopril-Indapamide plus AmlodipiNe in high rISk hyperTensive patients) . V této studii byla hodnocena antihypertenzní účinnost konkrétní trojkombinace perindopril/indapamid plus amlodipin u rizikových hypertoniků (23). Studie PIANIST byla observační, čtyřměsíční, otevřenou studií, do které bylo zařazeno celkem 4 731 pacientů s vysokým nebo velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem a hypertenzí, která nebyla dostatečně kontrolována navzdory antihypertenzní léčbě. Pacienti byli převedeni na léčbu kombinaci s fixní dávkou perindoprilu 10 mg/indapamidu 2,5 mg při současném podávání amlodipinu (v dávce 2,5; 5,0; nebo 10 mg). Průměrný vstupní krevní tlak (TK) naměřený v ordinaci lékaře byl 160,5 ± 13,3/93,8 ± 8,7 mm Hg. Po 4 měsících léčby klesl TK o 28,3 ± 13,5/13,8 ± 9,4 mm Hg na 132,2 ± 8,6/80,0 ± 6,6 mm Hg (p < 0,0001). Cílových hodnot krevního tlaku bylo dosaženo u 72,0 % pacientů a u 81 % a 91 % pacientů dříve léčených inhibitorem angiotenzin-konvertujícího enzymu/hydrochlorothiazidem, resp. blokátorem receptoru pro angiotenzin II/hydrochlorothiazidem. Pokles TK dosáhl hodnot - 18,7 ± 8,3/9,7 ± 7,2 mm Hg u hypertenze 1. stupně (n = 1 679), - 30,4 ± 10,1/14,7 ± 8,6 mm Hg u hypertenze 2. stupně (n = 2 397) a -45,4 ± 15,1/20,7 ± 12,1 mm Hg u hypertenze 3. stupně (n = 655; vše p < 0,0001).

Změny klinického TK v průběhu studie jsou sumarizovány na *Obr. 2.*

U podskupiny pacientů s ambulantním monitorováním krevního tlaku (n = 104), se průměrný krevní tlak za 24 hodin snížil ze 147,4 ± 13,8/82,1 ± 11,9 mm Hg na 122,6 ± 9,1/72,8 ± 7,4 mm Hg (p < 0,0001). Výskyt

nežádoucích účinků byl velmi nízký, například otoky kotníků se vyskytovaly jen u 0,2 % pacientů.

Studie PIANIST (23) tak prokázala účinnost trojkombinace perindopril arginin/indapamid/amlodipin u velké populace hypertoniků s vysokým a velmi vysokým rizikem, u nichž nebylo při předchozí léčbě dosaženo cílových hodnot krevního tlaku. Tato studie také potvrdila metabolickou neutralitu Triplixamu.

Interakce, bezpečnost a tolerance a kontraindikace

Interakce, bezpečnost a tolerance a kontraindikace přesahují rámec této kapitoly (podrobně viz SPC přípravku (24)). Potenciální indikace jsou uvedeny v závěru.

Závěr:

Použití fixních kombinací zlepšuje compliance pacientů k farmakologické léčbě, zlepšuje kontrolu hypertenze a může tak zlepšit i prognózu. Trojkombinace RAS blokátor + blokátor kalciových kanálů + diuretikum představuje dle současných guidelines trojkombinaci volby. Fixní trojkombinace perindopril arginin/indapamid/amlodipin (Triplixam®) je první a inovativní forma fixní kombinace u hypertenze, vhodná u všech pacientů s hypertenzí, kteří již užívají tři a více antihypertenziv ve volné kombinaci a také u pacientů, kde není dosaženo kontroly TK při léčbě dvojkombinací antihypertenziv. Perindopril arginin/indapamid/amlodipin je také vhodný k léčbě závažnějších forem hypertenze. Výhodou této fixní trojkombinace je kromě významného antihypertenzního účinku a velmi dobré snášenlivosti i rozsáhlé množství evidence o příznivém ovlivnění prognózy.

LITERATURA

1. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze, verze 2012: Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Filipovský J, Widimský J Jr, Ceral J, Cífková R, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Seidlerová J, Souček M, Spinar J, Vítovec J, Widimský J. Vnitřní lékařství 2012 ;58(10):785-80.1
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2013, 31:1281–1357.
3. Wald DS., Law M., Morris JK., et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Medicine 2009; 122: 290–300.
4. Gupta et al Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension. 2010 Feb;55(2):399-407.
5. Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, Bima M, Pelouch R, Solar M. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. Hypertens Res. 2011;34:87-90.
6. Strauch B, Petrák O, Zelinka T, Rosa J, Somlóová Z, Indra T, Chytil L, Marešová V, Kurcová I, Holaj R, Wichterle D, Widimský J Jr. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. J Hypertens, 2013 Dec;31(12):2455-6.
7. Hess G, Hill J, Lau H et al. Medication utilization patterns and hypertension-related expenditures among patiens who were switched from fixed-dose to free –combination antihypertensive therapy. P and T, November 2008, Vol 33, No 11, 652-665.
8. Corrao G, Nicotra F, Parodi A et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive druha in daily life practice. Hypertension, 2011, 58,5, 566-72.
9. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, Falvey H, Lafeuille MH, Duh MS. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. Hypertension, 2013, 61, 309-318.
10. Makani H, Bangalore S, Romero J, Wever-Pinzon O, Messerli FH. Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker associated peripheral oedema. Am J Med. 2011;124:128-135.
11. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, et al. Effect of amlodipine, nifedipine GITS and indomethacin on angiotensin-converting enzyme inhibitor induced cough: a randomized, placebo controlled, double-blind study. Curr Ther Res Clin Exp. 1999;60:121-128.
12. Pall D, et al. The antihypertensive efficacy of the perindopril-amlodipine-indapamide combination. J Hypertens. 2012;30(Suppl A):e503.
13. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782-8
14. PROGRESS Collaborative Group:randomized trial of perindopril-based-blood pressure lowering regimen among 6105 subjects with previous stroke or transiet ischemic attacks. Lancet 2001,358,1033-1041.
15. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). Lancet 2005; 366: 895-906.
16. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial.-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). Lancet 2005; 366: 907-13.
17. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed dose od perindopril and indapamid on macrovascular and microvascular outcomes in pts. with type 2 Diabetes mellitus (The ADVANCE trial).Lancet 2007, 370, 829-840.
18. Ferrari R. and PREAMI Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. Arch. Intern. Med. 2006 Mar 27;166(6):659-66.
19. Cleland JG1, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J; PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Europ. Herart J. 2006 Oct;27(19):2338-45.
20. Williams B, Lacy PS, Thorn SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006; 113: 1213-25.
21. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al, for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358 1887-98.
22. Chalmers CH., Arima H, Woodward M. et al.: Effects of Combination of Perindopril, Indapamide and Calcium Channel Blockers in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Results From the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) TrialHypertension. 2014;63:259-264.
23. Toth K. Antihypertensive efficacy of triple-combination Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients(PIANIST study) Am J Cardiovasc Drugs 2014, Vol. 14, No. 2 (pp.137–145).
24. SPC přípravku perindopril/indapamid/amlodipin, 2014.

Dabigatran etexilát – farmakologický profil

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.
Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

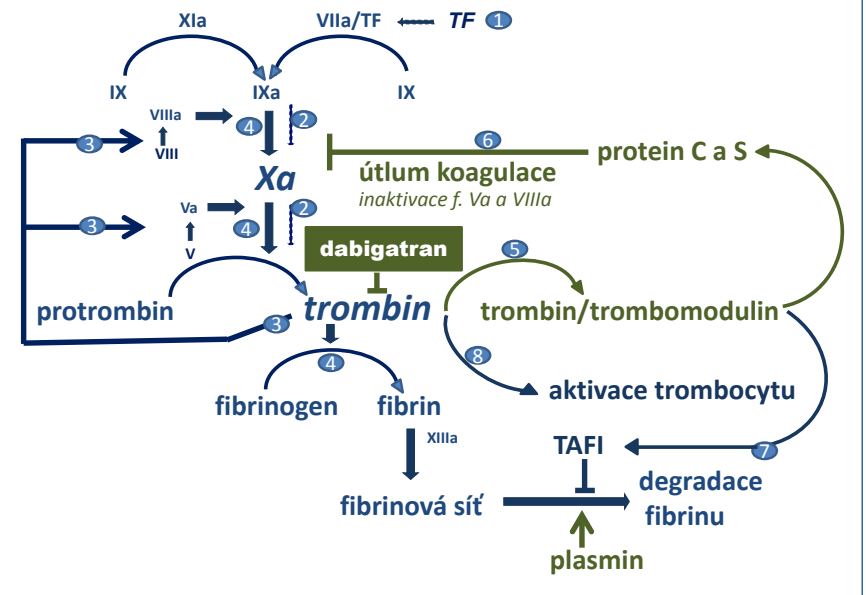
Souhrn
Dabigatran-etexilát je přímým reversibilním inhibitorem trombinu. Jeho předností je spolehlivý antikoagulační účinek daný malou variabilitou účinku bez nutnosti průběžného monitorování efektu. Výhodou je možnost aplikace per os ve dvou denních dávkách a nízké riziko lékových interakcí. Indikován je v profylaxi trombembolických komplikací u fibrilace síní, v léčbě trombembolické nemoci a v profylaxi její recidivy či v prevenci trombembolické nemoci v perioperačním období při zákrocích na nosných kloubech.

Klíčová slova: dabigatran-etexilát, fibrilace síní, flebotrombóza, plicní embolie

Léčba dabigatran etexilátem je již po léta velmi dobře zavedena v indikaci profylaxe iktu a systémové embolizace u fibrilace síní a v prevenci trombembolizace u ortopedických výkonů na velkých nosných kloubech. Nově bylo spektrum rozšířeno také o léčbu flebotrombózy a plicní embolie a dlouhodobou profylaxi recidivy těchto stavů. Tento přehled je věnován nejen stručné rekapitulaci vlastností a užití dabigatranu, ale i některým méně často diskutovaným oblastem, jakými jsou například možnosti snížení rizika krvácení, perspektivy ve vývoji antidota či výběru optimálního antikoagulancia ve specifických indikacích.

Ovlivnění tak významného reparačního procesu, jakým je hemokoagulace, klade velké nároky na optimální nastavení léčby. Při nedostatečné inhibici hrozí trombotická příhoda, při přestřelení naopak krvácení. Nestandardní farmakokinetické i farmakodynamické vlastnosti donedávna jediných perorálních antikoagulancií – antivitaminů K – vedou k takovémuto kolísání efektu a k častému vybočení z terapeutického rozmezí. Klinické studie s warfarinem dokumentují, že jen po 50–70 % léčebného období je dosaženo účinné a bezpečné inhibice koagulace. Variabilita účinku, komplikovanost a nedostatečná bezpečnost léčby, spolu s prokoagulačním stavem navozeným antivitaminy K v prvých dnech léčby, jsou příčinou toho, že jen polovina indikovaných nemocných je skutečně léčena. Z těchto důvodu byla vyvinuta nová perorálně účinná antikoagulancia: přímé inhibitory trombinu – gatrany a přímé inhibitory faktoru Xa – xabany. Jejich předností je zejména jednoduchost a větší bezpečnost léčby. Dabigatran je jediným dostupným představitelem přímých inhibitorů trombinu – gatranů, vývoj dalších je zatím ve fázi klinického hodnocení. Obě nové skupiny perorálních antikaogulancií jsou často označovány zkratkou NOAC – tedy New Oral AntiCoagulants, vzhledem k tomu, že tato skupina již přestává být „nová“, byl navržen nový výklad zkratky, tedy Non-vitamin K Oral AntiCoagulants.

Mechanizmus antikoagulačního působení
Dabigatran se kompetitivně selektivně váže na katalytické místo trombinu a tak inhibuje aktivitu této serinové proteázy. Na rozdíl od nepřímých inhibitorů (např. heparinů) k jeho působení není potřeba antitrombin. Díky tomu je léčba spolehlivější, působí též u nemocných s deficiencí antitrombinu. Oproti nepřímým inhibitorům může dabigatran inaktivovat trombin vázaný ve fibrinové síti. Tak nevzniká riziko rebound-fenoménu s hyperkoagulačním



Obrázek 1: Efekt trombinu a místo zásahu dabigatranu. Malé množství trombinu je uvolněno iniciační fází koagulační kaskády vlivem tkáňového faktoru (TF). Tento trombin aktivuje V. a VIII. faktor spouští multiplikační – propagační fázi koagulace již nezávislou na TF. Vedle prokoagulační aktivity (polymerizací fibrinogenu a iniciální aktivační cesty koagulační kaskády) trombin aktivuje také antikoagulační kaskádu. Ta je zprostředkována komplexem trombin/trombomodulin, který aktivuje proteiny C a S. Aktivovaný protein C v komplexu s proteinem S inaktivuje koagulační faktory Va a VIIIa a zháší tak koagulační kaskádu. Primární hemostáza je aktivována stimulací proteázou aktivovaných receptorů 1 (PAR-1) na membráně trombocytu. Dabigatran tak inaktivací trombinu inhibuje klíčové místo hemostázy. Inhibice fibrinolýzy je zprostředkována komplexem trombin/trombomodulin, který aktivuje trombinem aktivovaný inhibitor trombolýzy TAFI.

stavem po uvolnění trombinu z vazby při spontánní či farmakologické fibrinolýze koagula. Dabigatran inhibuje funkci trombinu, jehož účinek se uplatní na čtyřech úrovních *(Obrázek 1)*:

1) aktivuje faktor V a VIII konvertuje rozpustný fibrinogen na nerozpustný polymer fibrinu (účast v iniciační i propagační fázi koagulace),
2) stimuluje trombocytární receptory PAI-1 (aktivuje primární hemostázu),
3) v komplexu trombin/trombomodulin aktivuje protein C/S (zpětnovazebně tlumí rozvinutou hemokoagulaci),
4) v komplexu trombin/trombomodulin aktivuje TAFI – trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy (inhibuje fibrinolýzu).

Klinicky významný efekt dabigatranu je doložen pro antikoagulační účinek. Podíl ovlivnění destičkové hemostázy či fibrinolýzy na výsledném farmakodynamickém účinku bude nutno teprve stanovit. Dabigatran totiž inhibuje efekt trombinu jako proteázy, není však doloženo, do jaké míry brzdí tvorbu komplexu trombin/trombomodulin, tj. jak významně ovlivňuje aktivaci proteinu C a S, resp. jak dalece inhibuje TAFI. Vzhledem k této skutečnosti nelze vyloučit rozdíly ve farmakodynamickém účinku inhibitorů trombinu a inhibitorů faktoru Xa, například v ovlivnění fibrinolýzy.

Vedle inhibice aktivity trombinu ovlivňuje dabigatran i další koagulační faktory (včetně V, VIII, IX), tato skutečnost se může uplatnit v ovlivnění některých koagulačních testů (1).

Farmakokinetické vlastnosti a monitorování efektu

Pro perorální aplikaci je dabigatran podáván pro zvýšení dostupnosti jako proléčivo (prodrug) ve formě etexilátové soli *(Tabulka 1)*. Dabigatran etexilát (ale již nikoli vlastní dabigatran) je substrátem eliminační pumpy – glykoproteinu P (P-gp). Díky vysoké afinitě k tomuto transportéru, je výsledná biologická dostupnost relativně nízká, kolem 6-7 %. Inhibice či indukce P-gp zvyšuje, resp. snižuje dostupnost dabigatranu *(Tabulka 2)*. Vliv současného podání potravy na dostupnost je minimální. Polymorfizmus P-gp s vyšší či s nižší aktivitou má relativně malý dopad na výslednou expozici, rozdíly koncentrací proti běžné populaci nepřesáhly 15 % (2). Již na úrovni enterocytu je dabigatran-etexilát metabolizován prostřednictvím karboxyesterázy (CES-1) na dabigatran.

Vzhledem ke kompetitivní vazbě na katalytické místo cirkulujícího či v trombu vázaného trombinu, je pro antikoagulační aktivitu dabigatranu rozhodující plazmatická koncentrace. Vrcholové plazmatické koncentrace (tmax) je dosaženo během 1-2 hod s mediánem 1,5 hod, nástup účinku je rychlejší – efekt je možno očekávat již za 30–60 minut. Plazmatický poločas (t1/2) je dlouhý – 12 až 17 hod, nejdelší ze všech dostupných perorálních přímých inhibitorů. To umožňuje podat lék v jedné či dvou denních dávkách při velmi malém kolísání koncentrace a antikoagulačního účinku. Intraindividuální rozdíly v cirkadiální koncentraci nepřesáhly dvojnásobku. Pokles renálních funkcí významně prodlužuje plazmatický poločas, tuto skutečnost nutno vzít v úvahu při určování odeznívání efektu. Aktivita P-gp neovlivňuje eliminaci, vlastní dabigatran již není jeho substrátem. Dabigatran (ani ve forme etexilátu) není substrátem izoenzymů CYP.

Dabigatran se převážně biotransformuje konjugací prostřednictvím glukuronosyltransferázy za vzniku čtyř částečně farmakologicky účinných glukuronidů. Vylučuje se v nezměněné podobě převážně močí (z 80 %) a z malé části též žlučí (z 20 %). Při poklesu filtrace pod 30 ml/min je dabigatran kontraindikován. V plazmě je jen částečně dabigatran vázán na bílkoviny, volná frakce je vysoká. Dialyzovatelnost je střední, během 4 hod trvající dialýzy klesla hladina o 50–60 %.

Monitorování aktivity dabigatranu není zpravidla zapotřebí, nicméně za specifických situací je schůdné. Běžně dostupný a pro orientační vyšetření je vhodný test aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas), který odráží funkční stav, tedy ovlivnění aktivity koagulační kaskády. Při standardním dávkování se jeho hodnota pohybuje při minimální koncentraci dabigatranu (tj. před podáním další dávky) asi na 1,5 násobku normálních hodnot, na dvojnásobné hodnotě normálních hodnot. Jeho prodloužení nad dvojnásobek opět v době očekávané minimální koncentrace signalizuje zvýšené riziko krvácení.

Tabulka 1: Farmakologická charakteristika dabigatranu

Mechanizmus účinku	přímá kompetitivní inhibice trombinu
Biologická dostupnost	6–7% (absorpce závislá na aktivitě P-gp a bioaktivace na aktivitě CES-1)
Nástup účinku (p.o. podání)	30-60 min
Dosažení max. efektu (tmax)	1–2 hod (medián 1,5 hod)
Plasmatický poločas (t 1/2)	8–10 hod při jednotlivé dávce, 12-17 hod při opakovaných dávkách
Vazba na plasmatické proteiny	nízká – 35% (dialysovatelný)
Eliminace	– renální z 80 % (redukce dávky při renální insuf. s ClCr ≤50 ml/min a riziku krvácení, kontraindikace při renálním selhání s ClCr ≤30 ml/min) – biliární z 20%
Monitorování účinku (nutná jen za specif. situací – před operací, při krvácení,…)	aPTT – orientace o funkční aktivitě, HEMOCLOT® – stanovení koncentrace
Antidotum	– omezené klinické zkušenosti s aplikací koagulačních faktorů (např. koncentrátu koagulačních faktorů: protrombinu, faktorů IX, X a VIIa – FEIBA či koagulačních faktorů: protrombinu, faktorů IX, VII a X – Prothromplex) – ve vývoji (3. fáze hodnocení) je specifické antidotum – idarucizumab (fragment protilátky specificky se vážící a inaktivující dabigatran)

Poměrně dobře dostupný je již kalibrovaný test inhibitoru trombinu – HEMOCLOT®. Ten je po kalibraci doporučen pro kvantitativní stanovení plazmatické koncentrace dabigatranu. I zde nutno hodnotit výsledek podle doby od podání léku. Hodnota vyšší než 200 ng/ml před podáním další dávky může být spojena se zvýšeným rizikem krvácení. Řada dalších testů (trombinový či ekarinový) též odráží antikoagulační účinek dabigatranu, nicméně pro nemožnost standardizace je vhodnější užití testu aPTT. Trombinový čas lze ale použít použít k průkazu nepřítomnosti dabigatranu v plazmě. Protrombinový čas a INR jsou ovlivněny málo a nejsou k monitoraci vhodné.

Tabulka 2: Lékové interakce dabigatranu

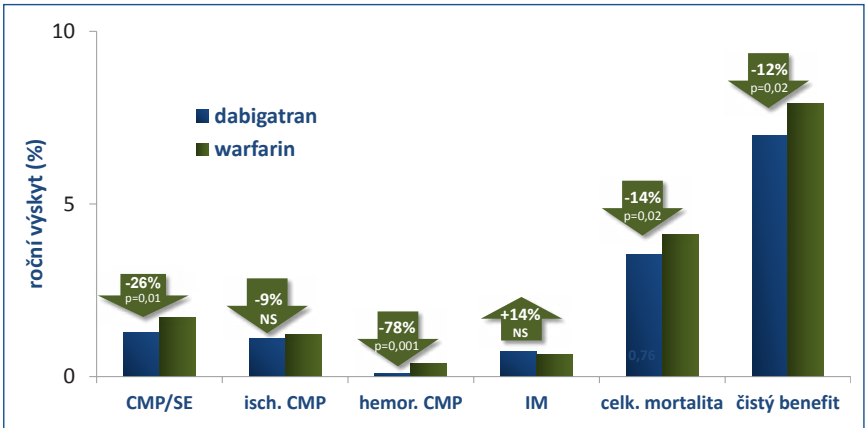
Lékové interakce na úrovni farmakodynamiky	všechna antitrombotika (zejm. protidestičkové léky) zvyšují účinek
Lékové interakce na úrovni farmakokinetiky (ovlivnění dostupnosti a eliminace)	zvyšující expozici (inhibitory P-gp)
	Silné inhibitory: silné inhibitory (ketokonazol, cyklosporin, itrakonazol, dronedaron) s dabigatranem kontraindikovány, obdobně zvyšují významně hladinu inhibitory proteáz HIV (zejm. ritonavir) a některá makrolidová antibiotika (klaritromycin, erytromycin)
	střední inhibitory: zejm. verapamil, amiodaron, posakonazol, chinidin, ticagrelor) – zvýšení expozice o 30–50 %, uplatní se zejm. v kombinaci s faktorem dalším (vyšší věk, renální insuficience (ClCr 30-60 ml/min), nízká hmotnost,…)
	snižující expozici (induktory P-gp)
	nízká – 35% (dialysovatelný)
	silné: rifampicin, fenobarbital, dexametazon, karbamazepin, fenytoin či třezalka tečkovaná) – významné snížení expozice, induktory s dabigatranem nekombinujeme – biliární z 20 %

Variabilita antikoagulačního efektu a její vztah ke krvácení

Jak bylo řečeno, inaktivace trombinu dabigatranem je dobře predikovatelná a léčba proto nevyžaduje monitorování antikoagulační aktivity. Setrvání účinku v terapeutickém okně i při užití fixní dávky je významnou předností dabigatranu v porovnání warfarinem v dávce adjustované. Právě v této vlastnosti lze vidět hlavní přednost nastupující generace perorálních antikoagulancií. Nízké riziko „přestřelení" účinku, čili přílišného útlumu hemostázy, stojí v pozadí za vyšší bezpečností léčby. V základní indikaci, tj. v profylaxi trombembolie u fibrilace síní, při základní dávce 2x 150 mg dabigatranu, klesl výskyt život ohrožujícího krvácení o pětinu, výskyt intrakraniálního krvácení o více než polovinu a celkového krvácení o desetinu. Roční incidence všech krvácivých příhod při léčbě dabigatranem byla významně nižší ve srovnání s warfarinem (14,7 % při dávce 110 mg, 16,6 % při dávce 150 mg, 18,4 % pro warfarin).

Přesto se podívejme, jaké jsou možnosti snížení rizika krvácení. Ve studii RE-LY byli pacienti randomizováni k jednotlivým dávkám dabigatranu bez ohledu na jejich individuální riziko krvácení. V klinické medicíně se setkáváme s kumulací faktorů ovlivňujících toto riziko, tj. výslednou koncentraci, například s vyšším věkem, nižší hmotností a současně s poklesem glomerulární filtrace. Zcela běžnou situací při fibrilaci síní, je užívání středně silného inhibitoru P-gp verapamilu nebo amiodaronu a současně vyšší věk nemocného či snížené renální funkce. U významné části populace se tak zákonitě musíme setkávat s vzestupem koncentrace dabigatranu nad optimální hodnoty. Velmi racionální cestou, jak snížit riziko hemoragické komplikace je nejen respektování kontraindikací léčby dané SPC (např. pokles ClCr ≤30 ml/min či užívání silných inhibitorů P-gp), ale také anticipovat výslednou expozici léčivem a riziko krvácení. Měli bychom vždy zvážit, zda současně nepůsobí několik „méně kritických" faktorů (tj. vyšší věk, ženské pohlaví, nižší hmotnost, méně těžká renální nedostatečnost či podávání středně silných inhibitorů P-gp) a podle výsledné bilance volit redukovanou dávku léčiva!

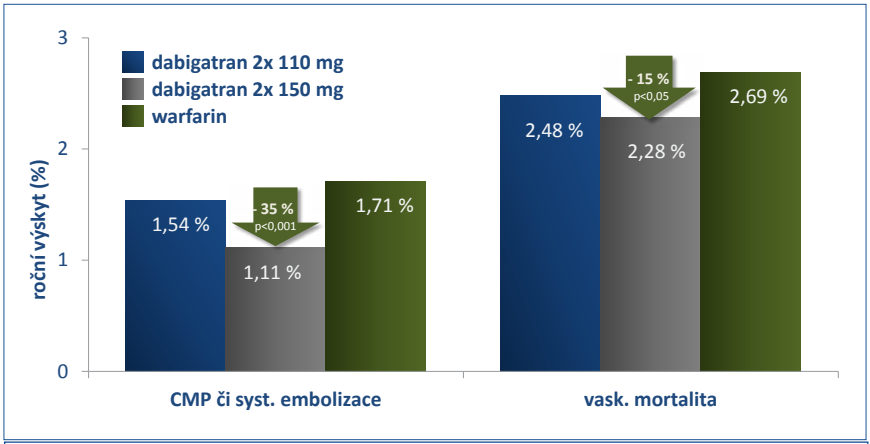
Aplikace takovéhoto postupu do praxe ukazuje významné zvýšení čistého klinického přínosu. Bylo dosaženo nejen zvýšení účinnosti, ale zejména zlepšení bezpečnosti v porovnání s léčbou warfarinem (3). V post-hoc analýze studie RE–LY byly hodnoceni pouze nemocní splňující zásady léčby dabigatranem doporučené Evropskou lékovou agenturou EMA (a v podmínkách ČR i SÚKL), tj. adjustaci dávky či vyloučení vysoce rizikových nemocných. Primárně je doporučována dávka 2x 150 mg u nemocných mladších 80 let, bez vysokého rizika krvácení (HAS-BLED skóre <3) a neužívajících verapamil. U podskupin nesplňujících toto kriterium je doporučeno volit dávku 2x 110 mg dabigatranu, event. u nemocných s velmi vysokým rizikem antikoagulans nepodávat. Při takovéto adjustaci dávky, tzv. „EU label simulated dabigatran treatment" byla doložena



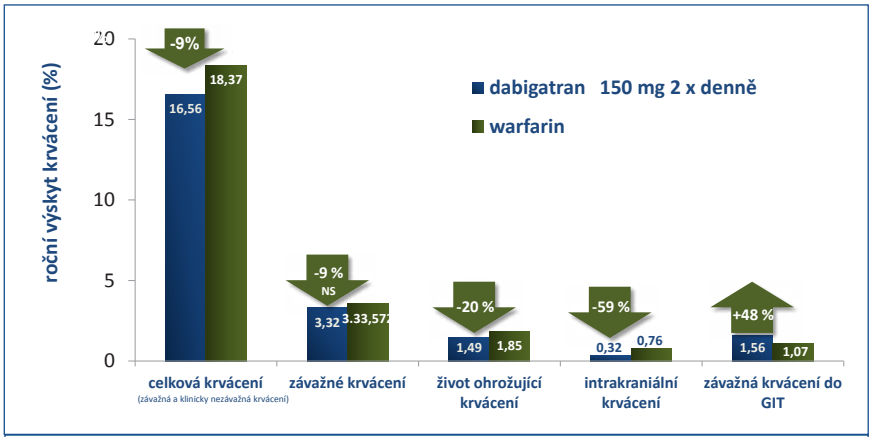
Obrázek 2: Výskyt ukazatelů účinnosti a bezpečnosti při doporučené dávce dabigatranu, stanovené dle pokynů regulačních orgánů, v porovnání s warfarinem (post-hoc analýza studie RE-LY, tzv. EU label simulated dabigatran treatment)

ještě vyšší účinnost léčby a zejména větší bezpečnost v porovnáním s warfarinem *(Obrázek 2)*. O čtvrtinu poklesla celá řada významných ukazatelů – výskyt iktu a systémové embolizace (HR 0,74; 95% CI 0,60–0,91), krvácení ohrožujících život (HR 0,72; 95 % CI 0,58–0,91) či dokonce celkové mortality (HR 0,86; 95 % CI 0,75–0,98). Incidence hemoragického iktu poklesla dokonce o čtyři pětiny (HR 0,22; 95 % CI 0,11–0,44). Čistý klinický přínos, „net clinical benefit" se tak ještě zvýšil, ukazatel NNT (number nead to treat) byl 107, čili na každých 107 léčených bylo zabráněno jednomu tvrdému „endpointu" – mozkové příhodě, infarktu myokardu či úmrtí z různých příčin; obdobně na každých 45 léčených se též snížil výskyt jedné hemoragické příhody.

Pečlivé zhodnocení rizika tromboembolie vs krvácení každého pacienta a následná možnost diferenciace a individualizace dávky zvyšuje bezpečnost a tím účinnost léčby.



Obrázek 3: Výskyt CMP nebo systémové embolie a úmrtí z vaskulárních příčin při nižší a vyšší dávce dabigatranu v porovnání s warfarinem (studie RE-LY)



Obrázek 4: Výskyt různých typů krvácení při vyšší dávce dabigatranu v porovnání s warfarinem (studie RE-LY)

Indikace a klinický efekt

Ke dřívějším indikacím – prevence trombembolické nemoci u ortopedických nemocných a profylaxe iktu a systémové embolizace u nemocných s fibrilací síní, přibylo recentně i další užití – léčba flebotrombózy a plicní embolie a dlouhodobá prevence jejich recidivy. V rozhodujících indikacích je možnost užití dostupných nových perorálních antikoagulancií (dabigatranu a rivaroxabanu či apixabanu) srovnatelná.

a) Prevence mozkové a systémové embolizace u nemocných s fibrilací síní na nevalvulárním podkladě

Nejvýznamnější indikací dabigatranu je fibrilace síní s přítomností alespoň jednoho rizikového faktoru embolizace (anamnéza iktu, TIA nebo systémové embolizace, srdeční selhání NYHA třída II a vyšší, věk nejméně 75 let, cukrovka, hypertenze).

Prakticky se tato kritéria jen minimálně odlišují od zavedené indikace antikoagulační léčby na podkladě skóre CHADS2.

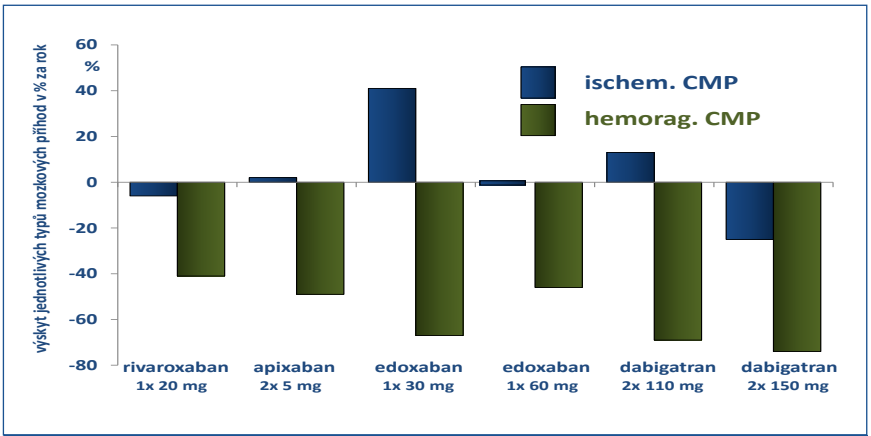
V profylaxi mozkové či systémové embolizace u nemocných s fibrilací síní byla hodnocena účinnost a bezpečnost dabigatranu ve studii RE-LY (4). V porovnání s warfarinem byly testovány dávky 110 mg nebo 150 mg podávané dvakrát denně. Primární ukazatel – výskyt iktu či systémové embolizace – se při testování nižší dávky (2x 110 mg) dabigatranu v obou větvích nelišil (RR 0,90; 95 % CI 0,74-1,10; NS), při vyšší dávce (2x 150 mg) však byl patrný pokles výskytu o 35 % (RR 0,65; 95 % CI 0,52-0,81; p < 0,001 pro superioritu) *(Obrázek 3)*.

Závažné krvácení bylo při dávce dabigatranu 220 mg denně o 20 % nižší (p < 0,03) a život ohrožující krvácení dokonce pokleslo o třetinu. Též při vyšším dávkování dabigatranu se významně snížil (o 20 %) výskyt život ohrožujících krvácivých příhod. Další obávaná komplikace – hemoragická mozková příhoda – poklesla při obou dávkách dabigatranu na čtvrtinu, resp. třetinu *(obr. 4)*. Studie prokázala větší účinnost i bezpečnost dabigatranu aplikovaného v dávce 2x denně 150 mg a srovnatelnou účinnost při větší bezpečnosti při dávce 2x denně 110 mg. Výsledky byly konsistentní i v podskupinové analýze, tj. u nemocných v různém riziku příhody.

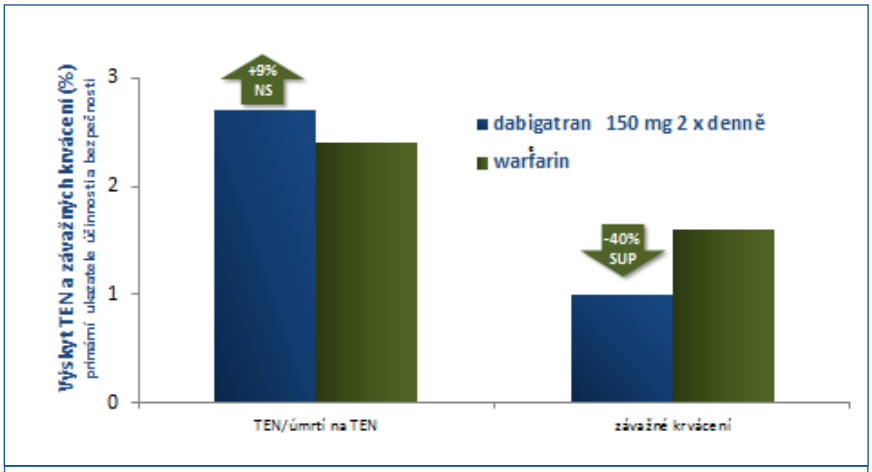
Jediný podstatný rozdíl v efektu se ukázal v kvartilech jednotlivých center rozdělených podle kontroly účinnosti antikoagulační léčby ve warfarinové větvi, tedy při rozdělení podle dosažené doby v terapeutické hladině INR v rozmezí 2–3. Nemocní léčení v centrech s méně dobrou kontrolou INR, tedy s méně než 65 % dnů v terapeutickém rozmezí (dva nižší kvartily) získali větší prospěch z léčby vyššími dávkami dabigatranu; rozdíl ve výskytu iktu či systémové embolizace byl téměř 50 %. Dá se uzavřít, že pacienti s nedostatečnou kontrolou intenzity antikoagulační léčby warfarinem profitují z podávání dabigatranu nejvíce. Jak doložil registr Garfield, takovýchto nemocných je v reálné praxi nejméně polovina.

Na základě registrační studie RE–LY byly stanoveny podmínky léčby dabigatranem v praxi. Byla doporučena preference dávky 2x denně 150 mg a byly definovány situace, kdy preferovat

dávku redukovanou, resp. kdy léčbu dabigatranem nepodávat (3). Na základě těchto zásad byla provedena subanalýza nemocných studie RE–LY, kteří dané požadavky splňují. Tento model reálné praxe nejlépe odráží výsledný přínos, který můžeme očekávat *(Obrázek 2)*.
Podíváme-li se blíže na jeden z hlavních ukazatelů efektu – na pokles výskytu mozkových příhod – pak je patrné, že větší část přínosu (ve srovnání s warfarinem) je dána snížením příhod hemoragických a pouze menší část poklesem příhod ischemických (zpravidla trombembolických). Tato skutečnost je doložitelná u všech nových perorálních antikoagulancií, resp. například u edoxabanu nedošlo k poklesu embolických příhod vůbec (4,5,6,7). Pouze dabigatran 150 mg 2x denně statisticky významně snížil riziko i ischemických cévních mozkových příhod, tedy klíčový parametr pro který antikoagulační léčbu pacientům s fibrilací síní podáváme a kterých je naprostá většina *(Obrázek 5)*.



Obrázek 5: Výskyt ischem. a hemorag. CMP – přímá perorální antikoagulancia v porovnání s warfarinem



Obrázek 6: Sdružená analýza studií RE-COVER – výskyt primárního ukazatele účinnosti (TEN a úmrtí ve vztahu k TEN) a ukazatelů bezpečnosti (závažná, závažná a klinicky významná a všechna krvácení)

Poslední poznámku v této indikaci je nutno věnovat pojmu „nevalvulární". Aplikace všech přímých perorálních antikoagulancií, tedy i dabigatranu, je schválena pouze u nemocných s tzv. nevalvulární fibrilací. V etiopatogenezi fibrilace síní hraje významnou úlohu dilatace a degenerace svaloviny síní. Na té se podílí u velké části nemocných přítomnost významnější či méně významné chlopenní vady. Je potřeba takovéto nemocné z léčby vyloučit? Toto téma je opakovaně diskutováno na mezinárodních odborných fórech. Vzhledem k tomu, že do všech studií s přímými perorálními antikoagulancii byli zařazeni nemocní s „nedominujícími" chlopenními vadami a vyloučeni byli pouze nemocní s vadami těžkými a zejména nemocní s chlopenními protézami, je chápáno omezení indikace pouze na takovýto typ postižení.

b) Léčba trombembolické nemoci – flebotrombózy a plicní embolie

Užití dabigatranu v léčbě TEN bylo schváleno na základě příznivého výsledku sdružených dat dvou studií RE-COVER a RE-COVER II (8,9). Druhá studie (s identickým designem) byla provedena k získání robustnějších dat při sdružené analýze. Nemocní s akutní žilní trombózou byli – po společné fázi třídenní léčby nefrakcionovaným (UFH) či nízkomolekulárním heparinem (LMWH) – randomizováni k léčbě warfarinem nebo dabigatranem (v dávce 150 mg dvakrát denně). Střední doba podávání LMWH byla 9 dní. Na konci šestiměsíčního období léčby byly vyhodnoceny ukazatele účinnosti a bezpečnosti. Primární ukazatel efektu – rekurence trombembolické události a úmrtí s tím spojených – se nelišil ve větvi warfarinové a dabigatranové *(Obrázek 6)*. Desetiprocentní rozdíl nebyl významný: HR 1,09; 95 % CI 0,76-1,57, non-inferiorita dabigatranu byla potvrzena při vyšší bezpečnosti léčby. Výskyt závažných krvácivých příhod byl u nemocných léčených dabigatranem statisticky významně nižší: HR 0,60; 95 % Cl 0,36-0,99. Rovněž další dva ukazatele – závažné a klinicky významné krvácení a veškeré krvácivé příhody v dabigatranové větvi byly statisticky i klinicky významně nižší. Prvý ukazatel poklesl o téměř 44 % (HR 0,56; 95 %CI 0,45–0,71), druhý o 33 % (HR 0,67; 95 % CI 0,59-0,77), absolutní pokles činil 6%. Studie zahrnovala i roční následné sledování po vysazení léčby. Statisticky významný účinek přetrval po celé období (HR 0,61; 95%Cl 0,42-0,88) bez známek rebound fenomenu.

Schéma studie RE-COVER bylo jiné, než obdobných studií s rivaroxabanem či s apixabanem. V nich byla léčba xabanem zahájena od počátku a nebyla povinná parenterální aplikace heparinu či LMWH v akutní fázi. Vzhledem k tomu, že účinnost a bezpečnost všech nových perorálních antikoagulancií byla při nepřímém porovnání v této indikaci srovnatelná, je léčba dabigatranem indikována u nemocných, u kterých již proběhla iniciální fáze aplikace perorálního antikoagulancia. Jinak řečeno, pokud budeme uvažovat

o léčbě NOAC již od počátku, je vhodná léčba rivaroxabanem či apixabanem. Naopak, nemocní již odléčení v prvých dnech akutní fáze parenterálními antikoagulancii, jsou optimální skupinou vhodnou k léčbě dabigatranem. V porovnání s warfarinem docílíme větší bezpečnost i větší komfort pro nemocného.

c) Prolongace antikoagulační léčby u nemocných léčených v akutním a subakutním období TEN

S dabigatranem proběhly dvě studie: RESONATE a REMEDY (10,11).

Ve studii RESONATE byl dabigatran v dávce 2x 150 mg denně porovnáván s placebem u nemocných, kteří dokončili standardní, minimálně 3 měsíce trvající antikoagulační léčbu po trombembolické příhodě. Prolongovaná medikace dabigatranem snížila výskyt rekurentní trombembolie o 92 % 0,4 % při léčbě dabigatranem vs. 5,6 % v placebové větvi (HR 0,08; 95 % CI 0,02–0,25, p < 0,001). Nebyl zaznamenán významný nárůst závažného krvácení, resp. toto stouplo jen o absolutních 0,3 % (0,3 % vs. 0 %). Klinicky relevantní krvácení bylo v dabigatranové větvi téměř trojnásobně častější, spolu se závažným krvácením se objevilo v dabigatranové větvi v 5,3 %, v placebové v 1,8 % (HR: 2,92; 95 % CI 1,52–5,60, p = 0,001). Výsledný klinický efekt daný součtem recidivy trombembolie a velkých krvácivých příhod byl jednoznačně ve prospěch dabigatranu (0,8 % vs. 5,6 %). Při stanovení výsledného klinického efektu z kombinace závažných a klinicky významných krvácení zůstává stále příznivý efekt – absolutní zisk je stále 1,7 % (5,7 % vs. 7,4 %). Jinak řečeno, na každých 19 léčených zabráníme jedné rekurentní trombotické či trombembolické příhodě za cenu jedné závažné krvácivé příhody, která se objeví na každých 300 léčených.

Druhá studie ve stejné indikaci, studie REMEDY, prověřovala efekt prolongované léčby TEN dabigatranem proti aktivní léčbě warfarinem. Šlo o jedinou takto koncipovanou studii porovnávající jeden z nových léků přímo s warfarinem v prolongované sekundární profylaxi TEN. Nemocní, kteří ukončili standardní, nejméně tříměsíční antikoagulační periodu, byli randomizováni k léčbě dabigatranem (opět 2x 150 mg denně) nebo warfarinem (adjustovaným podle INR) na dalších 6–36 měsíců léčby. Rekurence flebotrombózy a plicní embolie byla nesignifikantně vyšší v dabigatranové větvi – 1,8 % vs. 1,3% ve větvi warfarinové (HR 1,44; 95 % CI 0,78–2,64, NS). Bezpečnost byla větší při léčbě dabigatranem. Výskyt závažných krvácivých příhod poklesl téměř na polovinu, rozdíl však nedosáhl významnosti (HR 0,52; 95 % CI 0,27–1,02, p = 0,06). Obdobně poklesl výskyt závažných a klinicky významných krvácení – 5,6 % vs. 10,2 %, tentokrát již významně (HR 0,54; 95 % CI 0,41–0,71, p<0,001). Absolutní klinický přínos (součet TEN a velkého či klinicky významného krvácení) je ve srovnání dabigatranu s warfarinem ještě větší než v porovnání s placebem – absolutních 4,1 %.

Dabigatran tak je další možností léčby trombembolické nemoci či prolongované sekundární profylaxe. Účinnost léčby trombotických a trombembolických příhod je srovnatelná s warfarinem, bezpečnost – zejména při sledování závažných a klinicky významných krvácení – je významně vyšší.

d) Profylaxe trombembolické nemoci po náhradě nosných kloubů

Na základě výsledků klinického hodnocení v indikaci prevence trombembolické nemoci po náhradě nosných kloubů (studie RE-NOVATE po operaci kyčle a RE-MODEL po operaci kolene) byla doložena účinnost a bezpečnost proti standardní léčbě enoxaparinem (12,13). Výskyt kombinovaného ukazatele – flebotrombózy, plicní embolie a celkové mortality – se v jednotlivých větvích v obou indikacích nelišil. V indikaci prevence TEN při zákrocích na nosných kloubech je dabigatran schválen ke klinickému užití. Po stránce farmakoekonomické je léčba dabigatranem v této indikaci proti enoxaparinu výhodnější a pro nemocného je při možnosti perorální léčby příjemnější.

Shrneme-li, pak v dabigatranu máme velmi účinné a při léčbě lege artis i relativně bezpečné antikoagulans. Ve srovnání s warfarinem je v prevenci iktu u fibrilace síní účinnější (v dávce 2x 150 mg) či bezpečnější (v dávce 2x110 mg). Tato možnost volby mezi dvěma dávkami se v klinické praxi ukazuje jako velmi prospěšná. Dosažený efekt je spolehlivý, bez nutnosti monitorovat či titrovat dávku, doložena je též vyšší adherence k léčbě. Vzhledem k probíhající studii s účinným antidotem, lze v dohledné době očekávat vyřešení tohoto posledního handicapu, společného zatím všem přímým perorálním antikoagulanciím, tj. nemožnosti ukončit účinek.

LITERATURA

1. Tsutsumi Y, Shimono J, Ohhigashi H et al. Analysis of the influence of dabigatran on coagulation factors and inhibitors. Int J Lab Hematol. 2014 – v tisku.
2. Paré G, Eriksson N, Lehr T et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. Circulation 2013, 127 (13),1404–1412 .
3. Lip GY, Clemens A, Noack H et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. Thromb Haemost. 2014;111(5):933-42.
4. Connolly SJ et al. RE-LY Steering Committee and Investigators: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009, 17;361(12):1139-51. Connolly SJ et al. Newly Identified Events in tne RE-LY Trial. N Engl J Med 2010;363:1875–6.
5. Lopez et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2012. 380, 1749, 1758 .
6. Patel MR et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883–91
7. Giugliano RP et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2013; 369 (22): 2093 - 2104 .
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009;361(24):2342-52
9. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation. 2014;129(7):764-72.
10. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism.N Engl J Med. 2013;368(8):709-18.
11. Schulman S and RE-MEDY, RE-SONATE Trial Investigators. Extended anticoagulation in venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;368(24):2329.
12. Eriksson BI et RE-NOVATE Study Group: Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2007, 15;370(9591):949-56.
13. Eriksson BI et RE-MODEL Study Group: Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost. 2007;5(11):2178-85.

Ceny České společnosti pro hypertenzi (ČSH) za nejlepší publikovanou originální práci: za rok 2014

Výbor ČSH díky kontinuální podpoře firmy Servier s.r.o. pravidelně uděluje ceny za nejlepší publikované originální práce pro mladší autory do 40 let - členy ČSH - za uplynulé 12-měsíční období (nyní od 1. 4. 2013 do 31. 3. 2014). Rozhodování tentokráte nebylo jednoduché neboť autoři na prvých dvou místech prezentovali v zahraničních renomovaných časopisech více originálních prací!
Výbor ČSH se domnívá, že tvůrčí práce mladých členů společnosti je velmi důležitá a je třeba ji všemožně podporovat. Nadále bohužel trvá menší zájem členské základny s nižším počtem publikovaných prací. Je to škoda a navíc trochu překvapivé s přihlédnutím k existenci sedmi hypertenzních center (Centra excelence Evropské společnosti pro hypertenzi) v České republice.

1. Cena

MUDr. Peter Wohlfahrt, Ph.D.
Centrum kardiovaskulární prevence
1. LF UK a FTN Praha

1. *Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Jozifova M, Mayer O, Vanek J, Filipovsky J, Laurent S, Cifkova R. Large artery stiffness and carotid flow pulsatility in stroke survivors. J Hypertens. 2014 Feb 24.*
2. *Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Seidlerova J, Mayer O, Bruthans J, Filipovsky J, Laurent S, Cifková R. Arterial stiffness parameters: how do they differ? Atherosclerosis. 2013 Dec;231(2):359-64.*
3. *Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Seidlerova J, Mayer O, Filipovsky J, Cifková R. Comparison of noninvasive assessments of central blood pressure using general transfer function and late systolic shoulder of the radial pressure wave. Am J Hypertens. 2014 Feb;27(2):162-8.*
4. *Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Seidlerova J, Galovcova M, Bruthans J, Filipovsky J, Laurent S, Cifková R. Lower-extremity arterial stiffness vs. aortic stiffness in the general population. Hypertens Res. 2013 Aug;36(8):718-24*

2. cena

doc. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D.
II. Interní klinika LF a FN v Plzni

Časopisy s IF

1. *Seidlerova J, Filipovsky J, Dolejsova M. Determinants of aortic stiffening in elderly subjects: results of a nine-year follow-up. Blood Press, 2013, vol. 22, no. 3, p. 173-178.*
2. *Seidlerova J, Filipovska J, Mayer O jr, et al. Positive effect of antihypertensive treatment on aortic stiffness in the general population. Hypertens Res 2014, vol. 37, no. 1, p.64-68.*
3. *Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Seidlerova J, et al. Lower-extremity arterial stiffness vs. aortic stiffness in the general population. Hypertens Res, 2013, vol. 36, no. 8, p. 718-724.*
4. *Salvi E, Kuznetsova T, Thijs L, Seidlerova J, et al. Target sequencing, cell experiments and a cohort study establish eNOS as hypertension susceptibility gene. Hypertension, 2013, vol. 62, no. 5, p. 844-852.*
5. *Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Seidlerova J, et al. Arterial stiffness parameters: How do they differ? Atherosclerosis 2013, vol. 231, no. 2, p. 359-364.*
6. *Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Seidlerova J, et al. Comparison of noninvasive assessments of central blood pressure using general transfer function and late systolic shoulder of the radial pressure wave. Am J Hypertens, 2014, vol. 27, no. 2, p. 162-168.*

Recenzované časopisy bez IF.

1. *Mayer O jr., Seidlerova J, Wohlfahrt P, et al. Distribuce s lipoproteiny asociované fosfolipázy A2 v české populaci a její interakce s konvenčním kardiovaskulárním rizikem. Vnitř Lék 2013; vol. 59, no. 5, p. 344-351.*

Publikováno v květnu 2013.

2. *Seidlerova J, Koza J, Bernat I, et al. Renální denervace pro léčbu arteriální hypertenze - nezodpovězené otázky. Vnitř Lék, v tisku.*
3. *Seidlerova J. Hypertenze a syndrom spánkové apnoe. Kardiol. Prax 2013; vol. 11, no. 3, p. 122 - 125.*

3. cena

MUDr. Branislav Štrauch Ph.D
III. Interní klinika, Centrum pro hypertenzi, VFN Praha

Strauch B, Petrak O, Zelinka T, Rosa J, Somloova Z, Indra T, Chytil L, Maresová V, Kurcová I, Holaj R, Wichterle D, Widimska J jr. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patiens with resistant hypertension using toxicological serum analysis J Hypertens. 2013, 31, 2455-2461. IF 3,802

Výbor ČSH gratuluje všem úspěšným autorům!

Vyhlášení cen probíhá tradičně v průběhu konference ČSH (Mariánské lázně, 2-4.10. 2014).

Přihlášky do dalšího ročníku soutěže spolu s kopií publikované práce (podmínkou účasti je věk do 40 let, členství v ČSH a absence umístění na 1.–3. místě v posledním období) posílejte na níže uvedenou adresu:

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.
III. interní klinika
Centrum pro hypertenzi VFN a 1. LF UK
U nemocnice 1, Praha 2, 128 08
jwidi@lf1.cuni.cz

XIII. SYMPOSIUM ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE:

současné klinické trendy

středa 1. dubna 2015

Pořádá
Centrum pro výzkum, diagnostiku
a léčbu hypertenze, III. interní klinika
1. LF UK a VFN v Praze
a Česká společnost pro hypertenzi

Novoměstská radnice
Karlovo náměstí 23, Praha 2
(vchod z Vodičkovy ulice)

XXII. KONGRES ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP

ve spolupráci s dalšími odbornými společnostmi
a s Interní sekcí České asociace sester

ČESKÁ INTERNISTICKÁ SPOLEČNOST

ČESKÁ ASOCIACE SESTER ČAS

9.–12. ZÁŘÍ 2015

TOP Hotel Praha
Blažimská 1781/4, Praha

INFORMACE

www.kongrescis2015.cz

OD 1. 8. 2014
ČÁSTEČNĚ HRAZENA[2]

Pacientům s diabetem 2. typu

ODSTRAŇTE NADBYTEČNÝ CUKR A KALORIE

FORXIGA® 1× denně:

- Snižuje HbA_{1c}[1]
- Snižuje tělesnou hmotnost[1]
- Snižuje krevní tlak[1]

AstraZeneca

forxiga®
(dapagliflozin)

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety
Kvalitativní a kvantitativní složení: dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající 10 mg dapagliflozinu v 1 potahované tabletě. **Terapeutické indikace:** spolu s dietními a režimovými opatřeními ke kontrole glykémie u dospělých pacientů od 18 let s DM 2, kteří nejsou adekvátně kompenzováni pomocí dietních a režimových opatření – v monoterapii u pacientů, u kterých je podávání metforminu nevhodné a dále v kombinaci s jinými léčivými přípravky, které snižují hladinu glukosy včetně inzulinu, pokud tyto léčivé přípravky spolu s dietou a fyzickou aktivitou neposkytují adekvátní kontrolu glykémie. **Dávkování a způsob podání:** 10 mg dapagliflozinu jednou denně v monoterapii i jako součást kombinované léčby. U pacientů se závažným poškozením jater se doporučuje podat zahajovací dávku 5 mg. Pokud je dobře tolerována, lze ji zvýšit na 10 mg. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní populace:** přípravek Forxiga se nedoporučuje podávat pacientům se středně závažným až závažným poškozením funkce ledvin. Zahajování léčby u pacientů ve věku 75 let a starších se v důsledku omezených terapeutických zkušeností nedoporučuje. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Doporučuje se monitorovat funkce ledvin před zahájením podávání dapagliflozinu a dále alespoň jednou za rok (bližší informace viz SPC). Nedoporučuje se podávat dapagliflozin pacientům, kterým jsou podávána kličková diuretika nebo pacientům s objemovou deplecí. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolaný dapagliflozinem představovat riziko. Jako preventivní opatření se nedoporučuje podávat dapagliflozin pacientům souběžně léčeným pioglitazonem. Doporučuje se věnovat zvýšenou pozornost pacientům s již zvýšeným hematokritem. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s insulinem nebo insulinovými sekretagogy, je vhodné zvážit snížení dávky těchto přípravků, aby se snížilo riziko hypoglykémie. **Těhotenství a kojení:** jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Dapagliflozin by se neměl podávat v období kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** pacienti by měli být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylurey nebo s insulinem. **Nežádoucí účinky (NÚ):** Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hypoglykémie. Kombinovaná léčba se sulfonylureou a přidání k insulinu vykazovala vyšší frekvenci hypoglykémie. Často hlášenými nežádoucími účinky byly dále infekce pohlavních orgánů (vulvovaginitida, balanitida) a močových cest, závrať, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu, dyslipidémie. U pacientů nad 65 let bylo hlášeno více nežádoucích účinků, vztahujících se k poškození ledvin nebo selhání ledvin anebo k objemové depleci, ve srovnání s placebem. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Nevyžaduje. **Druh obalu a velikost balení:** Al/Al blistr, 30x1 a 90x1 potahovaných tablet v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, Bristol Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/12/795/009-010. **Datum revize textu:** 24. 7. 2014.

© Bristol Myers Squibb/AstraZeneca EEIG 2012–2014. FORXIGA je registrovaná ochranná známka a je majetkem Bristol-Myers Squibb Company. Referenční číslo dokumentu: 24072014API_

Přípravek Forxiga je v ČR vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) http://ema.europa.eu nebo na adresách zástupců držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r. o., Olivova 4/2096, 110 00 Praha 1, tel.: +420 221 016 111, www.b-ms.cz; AstraZeneca Czech Republic s. r. o., Plzeňská 16/3217, 150 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, www.astrazeneca.cz.

POUZE PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Literatura: 1. Aktuální souhrn údajů o přípravku Forxiga. 2. www.sukl.cz.

PFOR0090CZ092014

Betapres®

(bisoprololi fumaras / acidum acetylsalicylicum)

5+75 | 10+75 mg

Tvrdé tobolky

- Léčba hypertenze a
- Léčba anginy pectoris

u pacientů již dříve stabilizovaných pomocí jednotlivých složek přípravku.[1]

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název: Betapres 5 mg/75 mg tobolky a Betapres 10 mg/75 mg tobolky, Tvrdé tobolky. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna tvrdá tobolka obsahuje 5 mg nebo 10 mg bisoprololi fumaras a 75 mg acidum acetylsalicylicum. **Terapeutické indikace:** Léčba hypertenze u pacientů již dříve stabilizovaných pomocí jednotlivých složek přípravku. Léčba anginy pectoris u pacientů již dříve stabilizovaných pomocí jednotlivých složek přípravku. **Dávkování a způsob podání:** Tobolky k perorálnímu podání. Každý den se užívá 1 tobolka. Starší pacienti: Obyčejně není nutná žádná úprava dávkování; u některých pacientů však může stačit podání 5 mg bisoprololu denně. U pacientů s těžkou jaterní nebo ledvinovou insuficiencí je přípravek kontraindikován kvůli obsahu kyseliny acetylsalicylové. Opatrnost je nezbytná u pacientů s lehkou nebo středně závažnou ledvinovou nebo jaterní insuficiencí. Léčba pomocí bisoprololu je obecně dlouhodobá. Léčení pomocí bisoprololu se nesmí ukončit náhle, neboť by to mohlo vést k přechodnému zhoršení zdravotního stavu pacienta. Takové náhlé vysazení léčby je pak nepřípustné zvláště u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Proto se doporučuje postupné snižování denní dávky. **Kontraindikace:** U pacientů s: hypersenzitivitou na bisoprolol a/nebo kyselinu acetylsalicylovou nebo na pomocné látky, na sloučeniny obsahující kyselinu salicylovou nebo inhibitory syntézy prostaglandinu; akutním srdečním selháním nebo probíhající epizodou srdeční dekompenzace vyžadující i.v. inotropní terapii; kardiogenním šokem; sinoatriální blokádou; sick sinus syndromem, AV blokem druhého nebo třetího stupně; symptomatickou bradykardií a hypotenzí; těžkým bronchiálním astmatem nebo těžkým chronickým obstrukčním onemocněním plic; těžkými formami periferního arteriálního okluzívního onemocnění nebo Raynaudovým syndromem; neléčeným feochromocytomem; metabolickou acidózou; žaludečními obtížemi nebo u pacientů, kteří při předchozím užívání tohoto léčivého přípravku trpěli bolestmi žaludku; anamnézou mozkové příhody s krvácením do mozku; akutním peptickým vředem popřípadě krvácením v oblasti žaludku a střev; těžkou jaterní nebo ledvinovou insuficiencí; hemoragickou diatézou nebo poruchami srážlivosti jako hemofilie nebo hypoprotrombinemie; nedostatkem glukózo-6-fosfátdehydrogenázy; metotrexát užívaný v dávkách > 15mg týdně; alergií na burské ořechy nebo sóju. **Zvláštní upozornění:** Bisoprolol: s opatrností v případě: diabetes mellitus s velkými výkyvy hodnot glukózy v krvi; přísné hladovění; probíhající desenzibilizační terapie. Může zvyšovat jak citlivost na alergeny, tak závažnost anafylaktických reakcí. AV blokáda prvního stupně; Prinzmetalova angína; okluzní choroba periferních artérií. U pacientů: s hypertenzí nebo angínou pectoris doprovázenými srdečním selháním; s lupenkou nebo s anamnézou lupenky; se symptomy tyreotoxikózy; s feochromocytomem; podrobujících se celkové narkóze. U průduškového astmatu nebo jiného chronického obstrukčního onemocnění plic se doporučuje souběžná bronchodilatační terapie. Bisprolol může vyvolávat pozitivní reakci při dopingových testech. Kyselina acetylsalicylová: Souběžná léčba antikoagulanty se nedoporučuje. Jestliže to však není možné, indikuje se časté monitorování hodnoty INR. Sledování stavu je nutné u pacientů s průduškovým astmatem nebo alergickou rýmou. Opatrně používat v případech velmi závažného menstruačního krvácení. Před chirurgickým zákrokem se má léčba přerušit. Přípravek obsahuje sójový lecitin. **Interakce:** Bisoprolol Antagonisté kalcia verapamilového typu. Centrálně působící antihypertenziva. S opatrností antiarytmika třídy I. a III., antagonisté kalcia dihydropyridinového typu jako felodipin a amlodipin, parasympatomimetické léky, topické beta-blokátory, insulin a perorální léčivé přípravky proti diabetu, anestetika, digitálisové glykosidy, nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), beta-sympatomimetické látky, sympatomimetika, meflochin, inhibitory monoaminooxidázy, rifampicin, deriváty ergotaminu. Kyselina acetylsalicylová Inhibitory agregace destiček, heparin a jeho deriváty, perorální antikoagulancia a trombolytika. Metotrexát, Urikosurické látky, diuretika, kortikosteroidy, antacidaalkohol. **Těhotenství a kojení:** Přípravek se doporučuje k užití během těhotenství pouze v případě, že je to nezbytně nutné. Při podávání tohoto přípravku se nedoporučuje kojit. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** V důsledku individuálních reakcí na užívání bisoprololu může být u některých pacientů schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje snížena. Platí to zejména na počátku léčby, při její změně nebo při souběžném požití alkoholu. **Nežádoucí účinky:** Časté Gastrointestinální potíže jako nevolnost, zvracení, průjem, zácpa, únava, závratě, bolest hlavy, pocit chladných nebo necitlivých končetin, prodloužení doby krvácení, gastritida, lehké až středně závažné ztráty krve v oblasti gastrointestinálního traktu, průjem. **Předávkování:** Bisoprolol příznaky bradykardie, hypotenze, bronchospazmus, akutní srdeční nedostatečnost a hypoglykémie. Dosud bylo hlášeno jen málo případů předávkování (maximální dávka: 2000 mg). Kyselina acetylsalicylová Předávkování kyselinou acetylsalicylovou je vzhledem k jejímu nízkému množství obsaženému v tomto léčivém přípravku nepravděpodobné. Doba použitelnosti 3 roky. Podmínky uchovávání Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Druh obalu a velikost balení Polychlorotrifluoroetylen/PVC/ blistr s Al /PVC folií. 30 tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Pharmaceutical Works POLPHARMA SA 19 Pelplińska Str., 83-200 Starogard Gdański, Polsko. **Registrační číslo:** 41/984/10-C. **Datum revize textu:** 25. 4. 2013. **Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLU hrazených ze zdravotního pojištění na www.sukl.cz. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů. Další informace získáte na adrese:** Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. organizační složka, Květnového vítězství 332/31, 149 00 Praha – Chodov, tel. 272 656 940.

Literatura:

1. SPC BETAPRES 5 mg/75 mg tobolky a BETAPRES 10 mg/75 mg tobolky.

ET-2014.KAR.01

polpharma